

เภสัชจลนศาสตร์ของฟิเนทิลไฮโซโทไฮยานेतในเจลลี่โภชนา



นางสาวนฤพร สุทธิสวัสดิ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR) are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2557

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PHARMACOKINETICS OF PHENETHYL ISOTHIOCYANATE IN NUTRI-JELLY

Miss Narueporn Sutthisawad



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2014

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	เภสัชจลนศาสตร์ของพีนทิลไอโซโทปไฮยาเนตในเจลลี โกชนา
โดย	นางสาวนฤพร สุทธิสวัสดิ์
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง ดร.ศุภพร ตราชู ธรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สุกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สุธาทิพย์ พิชญ์ไพบูลย์)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง ดร.ศุภพร ตราชูธรรม)
.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.บราลี ปัญญาวุธโร)
.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง ดร.อรุณวรรณ หล้าอุบล)

นฤพร สุทธิสวัสดิ์ : เกสัชจลนศาสตร์ของฟิเนทิลไอโซไทโอไซยาเนตในเจลลี่โภชนา (PHARMACOKINETICS OF PHENETHYL ISOTHIOCYANATE IN NUTRI-JELLY) อ.ที่ปรึกษา วิทยานิพนธ์หลัก: อ. ญ. ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. ทญ. ดร. ดุลยพร ตราชูธรรม, หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของฟิเนทิลไอโซไทโอไซยาเนต (PEITC) 40 มิลลิกรัมในเจลลี่โภชนาที่ให้แบบครั้งเดียว (single dose) และแบบหลายครั้ง (multiple dose)

วิธีดำเนินการวิจัย: เกสัชจลนศาสตร์ของสาร PEITC ได้จากผลการตรวจระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาของอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 10 คนหลังได้รับประทาน PEITC 40 มิลลิกรัมในเจลลี่โภชนาแบบ single dose และ multiple dose โดยเก็บตัวอย่างพลาสมาที่เวลาต่างๆ ในวันที่ 1 และวันที่ 5 ของการรับประทาน PEITC ในเจลลี่โภชนา และนำค่าระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา มาวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ด้วยวิธี non-compartmental analysis และประเมินความปลอดภัยโดยติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการรับประทาน PEITC ในเจลลี่โภชนา ผลการตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางปฏิบัติการ และการให้สัมภาษณ์ของอาสาสมัคร

ผลการวิจัย: การรับประทาน PEITC 40 มิลลิกรัมในเจลลี่โภชนาแบบ single dose พบว่า PEITC มีการดูดซึมที่รวดเร็ว โดยพบระดับ PEITC สูงสุดที่เวลาเฉลี่ย (T_{max}) เท่ากับ 2.65 ± 0.89 ชั่วโมง ความเข้มข้นของ PEITC สูงสุดในพลาสมาเฉลี่ย (C_{max}) เท่ากับ 357.36 ± 94.82 ไมโครกรัมต่อลิตร และค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาและเวลา ($AUC_{0-\infty}$) เท่ากับ $1,885.69 \pm 474.23$ ไมโครกรัมต่อลิตร.ชั่วโมง PEITC ถูกขจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว โดยมีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาเฉลี่ย ($T_{1/2}$) เท่ากับ 1.75 ± 0.93 ชั่วโมง ค่าปริมาตรการกระจายเฉลี่ย (Vd/F) และ อัตราการกำจัดยาเฉลี่ย (CL/F) เท่ากับ 1.13 ± 0.91 ลิตรต่อกิโลกรัม และ 22.16 ± 4.31 ลิตรต่อชั่วโมง ตามลำดับ เมื่อให้อาสาสมัครรับประทาน PEITC 40 มิลลิกรัมในเจลลี่โภชนา วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 5 วัน พบว่าไม่มีการสะสมของ PEITC ในร่างกาย โดยมีค่าดัชนีการสะสมเฉลี่ยเท่ากับ 1.005 ± 0.007 ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงใดๆ หลังจากรับประทาน PEITC ในเจลลี่โภชนาทั้งแบบ single dose และ multiple dose

สรุปผลการวิจัย: PEITC ในเจลลี่โภชนามีการดูดซึมและขจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว ทั้งการรับประทานแบบ single dose และ multiple dose มีความปลอดภัยและไม่พบการสะสมของ PEITC ในร่างกายของอาสาสมัครสุขภาพดีหลังรับประทานติดต่อกัน 5 วัน

ภาควิชา	เภสัชกรรมปฏิบัติ	ลายมือชื่อนิสิต
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ปีการศึกษา	2557	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5576210933 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS: Phenethyl Isothiocyanate / PEITC / Pharmacokinetics / Nutri-Jelly / single-dose / multiple-dose

NARUEPORN SUTTHISAWAD: PHARMACOKINETICS OF PHENETHYL ISOTHIOCYANATE IN NUTRI-JELLY. ADVISOR: THITIMA WATTANAVIJITKUL, Ph.D., CO-ADVISOR: ASST. PROF. DUNYAPORN TRACHOOTHAM, Ph.D., pp.

Objectives: To evaluate pharmacokinetics (PK), safety and tolerability of PEITC in Nutri-Jelly after single- and multiple-dose oral administration in healthy volunteers.

Methods: This was an open-label, single- and multiple-dose study. Ten healthy subjects received a single dose of 40 mg PEITC in Nutri-Jelly and continued with this dose once daily for 5 days. Serial plasma samples at various times after administration on day 1 and day 5 were collected. Single-dose and multiple-dose pharmacokinetics were analyzed using non-compartmental analysis. Safety assessments included adverse events, physical examination, vital signs, electrocardiogram, clinical laboratory tests and subject interview.

Results: After single administration, PEITC was rapidly absorbed with a mean \pm SD time to peak plasma concentration (T_{max}) of 2.65 ± 0.89 h. The average peak plasma concentration (C_{max}) and $AUC_{0-\infty}$ were 357.36 ± 94.82 μ g/L and $1,885.69 \pm 474.23$ μ g/L \cdot h, respectively. It was eliminated relatively fast with the average terminal half-life of 1.75 ± 0.93 h. The mean apparent volume of distribution and apparent total clearance were 1.13 ± 0.91 L/kg and 22.16 ± 4.31 L/h, respectively. After multiple-dose administration, the mean \pm SD accumulation index was 1.005 ± 0.007 . There was no serious adverse event reported and no clinically significant abnormality was found in any of the clinical and biochemical parameters.

Conclusions: PEITC in Nutri-Jelly was rapidly absorbed and well-tolerated in healthy subjects, with mild adverse events after single- and multiple-dose oral administration. No significant accumulation was observed upon repeated doses for 5 days.

Department: Pharmacy Practice

Field of Study: Clinical Pharmacy

Academic Year: 2014

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้สำเร็จลงได้ด้วยความช่วยเหลือและสนับสนุนจากหลายท่าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งขอขอบพระคุณอาจารย์ ดร.ธิตีมา วัฒนวิจิตรกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ พันตแพทย์หญิง ดร.ศุภพร ตราชูธรรม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาช่วยเหลือเป็นที่ปรึกษา ให้ความรู้ คำแนะนำ และกำลังใจ ตลอดจนควบคุมการวิจัยอย่างใกล้ชิดจนสิ้นสุดการวิจัย

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร.ดวงจิตต์ พนมวัน ณ อยุธยา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุธาทิพย์ พิชญไพบูลย์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.บราลี ปัญญาวุธ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ พันตแพทย์หญิง ดร.อรุณวรรณ หล้าอุบล ที่กรุณาให้คำแนะนำและขอเสนอแนะเกี่ยวกับงานวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบคุณ Ms.Venkateswari Muthukrishnan ที่ได้ให้คำแนะนำในการใช้โปรแกรม Winnonlin เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ในการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านในภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ส่งเสริมและสนับสนุนการวิจัย

ขอขอบพระคุณมูลนิธิทันตนวัตกรรม ในพระบรมราชูปถัมภ์ หน่วยทันตกรรมพระราชทานในพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว ที่สนับสนุนทุนอุดหนุนในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณคุณอานันท์ ฤทธิ์เดช คุณบัวขาว หงษาชุม คุณพนิตนาฏ เล้ามานะ และคุณเขมิกา สุจิรชาติ เจ้าหน้าที่มูลนิธิทันตนวัตกรรมฯ ที่คอยช่วยเหลือ และให้คำแนะนำในการวิจัยครั้งนี้

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอขอบพระคุณบิดา มารดา พี่ น้อง เพื่อนนิสิต ตลอดจนผู้ที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่คอยให้คำแนะนำ และเป็นกำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมา จนทำให้วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญรูป	ญ
สารบัญตาราง.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฏ
บทที่ 1 บทนำ	1
1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
2. วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	3
3. ขอบเขตการวิจัย.....	3
4. คำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย	3
5. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	5
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	7
1. ข้อมูลของสาร PEITC	8
2. การศึกษาเกี่ยวกับสาร PEITC ทางคลินิก	12
3. การคำนวณขนาดยาเทียบเท่าในมนุษย์จากข้อมูลในสัตว์ทดลอง	16
4. วิธีวิเคราะห์ปริมาณ PEITC ในพลาสมา.....	17
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	19
1. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	19
2. รูปแบบการรับประทาน PEITC ในเจลลี่โภชนา	21
3. อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย	21

4. ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย.....	22
5. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม	26
6. การวิเคราะห์ข้อมูลในงานวิจัย.....	26
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	27
1. ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร	27
2. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โภชนาหลังรับประทานแบบ single dose	29
3. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โภชนาหลังรับประทานแบบ multiple dose.....	38
4. อาการไม่พึงประสงค์จากการรับประทาน PEITC ในเจลลี่โภชนา.....	47
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย	49
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	54
สรุปผลการวิจัย.....	54
ข้อเสนอแนะ	55
รายการอ้างอิง	56
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลทั่วไป และผลการตรวจสุขภาพของอาสาสมัคร	63
ภาคผนวก ข แบบบันทึกระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา ที่เวลาต่างๆ หลัง รับประทาน PEITC ในเจลลี่โภชนา.....	66
ภาคผนวก ค สมุดประจำตัวอาสาสมัครในงานวิจัย	67
ภาคผนวก ง หนังสือรับรองจริยธรรมในการวิจัย.....	68
ภาคผนวก จ ขั้นตอนและวิธีวิเคราะห์ระดับ PEITC ในพลาสมา	69
ภาคผนวก ฉ การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Method Validation).....	74
ภาคผนวก ช ข้อมูลทั่วไป ผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัคร	78
ภาคผนวก ซ ข้อมูลอาหารที่อาสาสมัครรับประทานในช่วงดำเนินงานวิจัย (วันที่ 1-5 ของการ รับประทาน PEITC ในเจลลี่โภชนา).....	89

ภาคผนวก ฉ ข้อมูลระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัคร หลังการรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนาแบบ single dose.....	94
ภาคผนวก ฉ ข้อมูลระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัคร หลังการรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนาแบบ multiple dose.....	95
ภาคผนวก ก พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลีโภชนาของอาสาสมัคร หลังจากรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนาแบบ single dose.....	96
ภาคผนวก ก พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลีโภชนาของอาสาสมัคร หลังจากรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนาแบบ multiple dose	97
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	98



สารบัญรูป

รูปที่ 1	โครงสร้างทางเคมีของ PEITC.....	8
รูปที่ 2	ปฏิกิริยา cyclocondensation ระหว่าง ITCs และ 1,2-BDT	18
รูปที่ 3	ปฏิกิริยาระหว่าง PEITC และแอมโมเนีย.....	18
รูปที่ 4	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา กับเวลา หลังจาก รับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลี่โภชนาแบบ single dose ในอาสาสมัคร 10 คน	30
รูปที่ 5	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา กับเวลา หลังจาก รับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลี่โภชนาแบบ single dose ในอาสาสมัครแต่ละราย	31
รูปที่ 6	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา กับเวลา หลังจาก รับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลี่โภชนาแบบ single dose ในอาสาสมัครแต่ละราย หลังจากหักลบค่า baseline concentration	35
รูปที่ 7	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา กับเวลา หลังจาก รับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลี่โภชนาแบบ multiple dose ในอาสาสมัคร 10 คน	40
รูปที่ 8	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา กับเวลา หลังจาก รับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลี่โภชนาแบบ multiple dose ในอาสาสมัครแต่ละราย หลังจากหักลบค่า baseline concentration	42

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC จากการรายงานการศึกษาใน อาสาสมัครสุขภาพดี.....	14
ตารางที่ 2	ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร 12 คน	28
ตารางที่ 3	ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของ PEITC ในพลาสมา ณ เวลาต่างๆ หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโกชนาแบบ single dose.....	29
ตารางที่ 4	ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของ PEITC ในพลาสมา ณ เวลาต่างๆ หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโกชนาแบบ single dose หลังจากหักลบค่า baseline concentration	34
ตารางที่ 5	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC 40 mg ในเจลลีโกชนา หลัง รับประทานแบบ single dose	38
ตารางที่ 6	ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของ PEITC ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโกชนาแบบ multiple dose	39
ตารางที่ 7	ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของ PEITC ในพลาสมา หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโกชนาแบบ multiple dose ณ เวลาต่างๆ หลังจากหักลบค่า baseline concentration	41
ตารางที่ 8	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC 40 mg ในเจลลีโกชนา หลัง รับประทานแบบ multiple dose.....	45
ตารางที่ 9	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC 40 mg ในเจลลีโกชนา หลัง รับประทานแบบ single dose และ multiple dose	46
ตารางที่ 10	ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัคร 10 คน หลังรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโกชนาแบบ multiple dose.....	48
ตารางที่ 11	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC หลังรับประทานแบบ single dose ของการศึกษาปัจจุบันเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา	53

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
μg	Microgram
μL	Microliter
μM	Micro molar
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
BUN	Blood urea nitrogen
dL	Deciliter
FBS	Fasting blood sugar
g	Gram
g	Relative centrifugal force
hr	Hour
kg	Kilogram
L	Liter
m^2	Square meter
mg	Milligram
p	P value
SD	Standard deviation
SE	Standard error
U/L	Unit per liter
w/w	Weight by weight
%	Percent
∞	Infinite

บทที่ 1

บทนำ

1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์การเกิดสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง ในปี พ.ศ. 2551 พบว่าโรคมะเร็งเป็นสาเหตุในการเสียชีวิตถึงร้อยละ 13 ของการเสียชีวิตทั่วโลก⁽¹⁾ ซึ่งอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งแต่ละชนิดจะแตกต่างกัน สำหรับอุบัติการณ์ของมะเร็งช่องปากจัดเป็นลำดับที่ 15 ของมะเร็งทั้งหมดที่เกิดขึ้นทั่วโลกตามสถิติขององค์การอนามัยโลกปีพ.ศ. 2555⁽²⁾ ถึงแม้ว่าโรคมะเร็งช่องปากจะพบได้น้อยกว่ามะเร็งชนิดอื่นๆ แต่มักพบในระยะท้ายๆ ที่ค่อนข้างรุนแรง ซึ่งยากแก่การรักษา และนอกจากนี้ผู้ป่วยโรคมะเร็งช่องปากมักมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงเกือบร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากทั้งหมด⁽³⁾

ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากส่วนใหญ่จะได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด การฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งอาจจะใช้แบบผสมผสานกัน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ทั้งนี้ผู้ป่วยอาจได้รับผลข้างเคียงจากการรักษา เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเอาก่อน หรือแผลมะเร็งออกไป หรือฉายรังสีติดต่อกัน อาจทำให้กระดูกหน้าผกยุบไป มีอาการระคายเคืองในช่องปาก ปากแห้ง มีความลำบากในการกลืนอาหาร หรือการรับรู้รสชาติที่เปลี่ยนไป ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเบื่ออาหาร รับประทานอาหารได้น้อยลง และนำไปสู่ภาวะทุพโภชนาการ และคุณภาพชีวิตที่เสื่อมลง^(4, 5) จากปัญหาดังกล่าวมูลนิธิทันตวิวัฒกรรมในพระบรมราชูปถัมภ์ หน่วยทันตกรรมพระราชทาน ในพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวจึงได้พัฒนานวัตกรรมการเสริมโภชนาการ⁽⁶⁾ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นอาหารเสริมในผู้ป่วยที่มีปัญหาการเคี้ยวและการกลืน เพื่อช่วยส่งเสริมโภชนาการ และพัฒนาคุณภาพชีวิต และดำเนินการวิจัยต่อยอดองค์ความรู้เรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน

Phenethyl Isothiocyanate (PEITC) เป็นสารที่พบได้ในพืชตระกูล cruciferaceae ได้แก่ ผักสลัดน้ำ (watercress) และวาซาบิ มีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำ จึงทำเป็นตำรับสารละลายในน้ำมัน เช่น น้ำมันรำข้าว น้ำมันมะกอก เป็นต้น มีการศึกษาทั้งในห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลองเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ PEITC ในการป้องกันการเกิดมะเร็งและยับยั้งการดำเนินไปของโรคมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ ระบบเลือด ต่อมลูกหมาก เต้านม ปอด ปากมดลูก ลำไส้ใหญ่ ช่องปากและหลอดอาหาร⁽⁷⁻⁹⁾ แต่ยังไม่มียางานการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ PEITC ในมนุษย์มาก่อน จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการของดุลยพรและคณะ^(10, 11) พบว่าสาร PEITC มีความจำเพาะเจาะจงในการทำลายเซลล์มะเร็งมากกว่าเซลล์ปกติ ดังนั้นการใช้สาร PEITC เพื่อรักษาโรคมะเร็งอาจลดผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติเมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน นอกจากนี้มียางานว่า PEITC

จะก่อให้เกิดพิษต่อสารพันธุกรรม (genotoxicity) น้อยกว่าอนุพันธ์ชนิดอื่นๆในกลุ่ม ได้แก่ benzyl-, buthyl-, allyl-isothiocyanate เมื่อใช้ในปริมาณที่เท่ากัน^(12, 13) Fitzgerald และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ PEITC ในหนู mice ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งช่องปาก (TU138 xenograft) เข้าไปได้ผิวหนัง และได้รับการรักษาด้วยการฉีด PEITC ในขนาด 5 และ 10 mg/kg (เทียบเท่ากับ PEITC 0.41 และ 0.81 mg/kg ในมนุษย์) เข้าได้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง สัปดาห์ละ 5 วัน หลังได้รับ PEITC ต่อเนื่องอย่างน้อย 17 วัน พบว่าก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) ภาคภูมิและคณะ⁽¹⁵⁾ ศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลันในหนู rat พบว่า PEITC มีค่า LD50 เท่ากับ 1285.71 mg/kg (เทียบเท่ากับ PEITC 208.50 mg/kg ในมนุษย์) ทั้งนี้การป้อน PEITC ในขนาด 73 mg/kg ในหนู rat (เทียบเท่ากับ PEITC 11.84 mg ในมนุษย์) ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 32-48 สัปดาห์ ก่อให้เกิดการเจริญเติบโตที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อบุกระเพาะปัสสาวะ (hyperplasia และ dysplasia) อย่างไรก็ตามพบว่ารอยโรคที่ผิดปกติบางส่วนมีแนวโน้มที่ลดลงและสามารถกลับมาเป็นปกติได้หลังจากหยุดป้อน PEITC⁽¹⁶⁾

ข้อมูลการศึกษาในมนุษย์มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการให้สาร PEITC 40 mg ผสมในน้ำมันมะกอกแก่อาสาสมัคร 3 คนครั้งเดียว (single dose)⁽¹⁷⁾ พบว่ามีค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับ PEITC ในกระแสเลือดและเวลา (Area Under the Curve; AUC₀₋₂₄) ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือด (C_{max}) ระยะเวลาเฉลี่ยที่มีระดับ PEITC สูงสุด (T_{max}) ค่าเฉลี่ยครึ่งชีวิตของ PEITC (T_{1/2}) และค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดสาร (Clearance ; Cl) เท่ากับ $10.50 \pm 1.61 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$, $1.04 \pm 0.22 \mu\text{M}$, $4.60 \pm 0.70 \text{ hr}$, $3.70 \pm 1.30 \text{ hr}$ และ $236.00 \pm 36.80 \text{ mL/m}^2/\text{min}$ (mean \pm SE) ตามลำดับ โดยในการศึกษานี้พบว่าแบบจำลองที่เหมาะสมกับข้อมูลมีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบหนึ่งห้อง (one compartment model) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ji และคณะ⁽¹⁸⁾ ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการรับประทานผักสลัดน้ำ 100 กรัม (เทียบเท่ากับ PEITC 25 mg) ในอาสาสมัคร 4 คน ทั้งนี้จากการศึกษาทั้งสองนั้นยังไม่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้รับประทาน PEITC แบบหลายครั้ง (multiple dose) และรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ จากการรับประทาน PEITC มาก่อน

ปัจจุบันมูลนิธิทันตนวัตกรรมฯ ได้ร่วมกับหน่วยงานต่างๆ ในการวิจัยและพัฒนานวัตกรรม โดยนำ PEITC ซึ่งมีฤทธิ์ในการต้านมะเร็งมาผสมไว้ในเจลลีโกลานาที่ผลิตสำหรับผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก และลำคอ หรือผู้ป่วยที่มีปัญหาในการเคี้ยว⁽⁶⁾ ทั้งนี้ได้นำ PEITC ในเจลลีโกลานา (0.3%) ไปทดสอบความเป็นพิษเฉียบพลัน และพิษกึ่งเฉียบพลันในหนู rat⁽¹⁵⁾ เพื่อประเมินความปลอดภัยก่อนนำมาศึกษาในมนุษย์ พบว่ามีค่า LD50 มากกว่า 15,000 mg/kg (เทียบเท่ากับ 7.29 mg/kg ในมนุษย์)

และยังไม่พบความเป็นพิษกึ่งเฉียบพลันเมื่อให้ PEITC ในเจल्लीโภชนาขนาดดังกล่าว ติดต่อกัน 28 วัน รวมทั้งไม่พบพิษตกค้างในอวัยวะต่างๆ หลังหยุดให้ PEITC นาน 14 วัน

อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และความปลอดภัยของ PEITC ในเจल्लीโภชนาในมนุษย์มาก่อน ผู้วิจัยจึงเห็นความสำคัญในการศึกษาดังกล่าว เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการออกแบบการทดลองทางคลินิกของผู้ป่วยโรคมะเร็งช่องปากต่อไป ตลอดจนเป็นข้อมูลประกอบการพัฒนาผลิตภัณฑ์อาหารที่มีวัตถุประสงค์เฉพาะ เพื่อประโยชน์ในการส่งเสริมโภชนาการและยับยั้งการโตของก้อนมะเร็งแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งช่องปากที่ประสบปัญหาการเคี้ยวและกลืนอาหาร

2. วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. ศึกษาลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของสาร PEITC ในเจल्लीโภชนาที่ให้แบบครั้งเดียว (single dose)
2. ศึกษาลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของสาร PEITC ในเจल्लीโภชนาที่ให้แบบหลายครั้ง (multiple doses)
3. ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการรับประทาน PEITC ในเจल्लीโภชนา

3. ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของสาร PEITC ในเจल्लीโภชนา โดยเก็บข้อมูลจากการเจาะเลือดของอาสาสมัครสุขภาพดี หลังรับประทาน PEITC ในเจल्लीโภชนาแบบ single dose และ multiple doses

4. คำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic parameters) หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการดูดซึม การกระจาย การเมตาบอลิซึม การขับถ่ายสารออกจากร่างกาย ซึ่งมีดังนี้

1. C_{max} (Maximum observed concentration) หมายถึง ความเข้มข้นของระดับ PEITC ในพลาสมาที่สูงที่สุดที่ตรวจวัดได้หลังจากรับประทานสาร PEITC หน่วยเป็นไมโครกรัมต่อลิตร ($\mu\text{g/L}$)

2. T_{max} (Time to maximum observed concentration) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรับประทานสาร PEITC จนถึงเวลาที่มีระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาสูงสุด หน่วยเป็น ชั่วโมง (hr)

3. T_{last} (Time to last measurable concentration) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรับประทานสาร PEITC จนถึงเวลาสุดท้ายที่นำมาคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ หน่วยเป็น ชั่วโมง (hr)

4. AUC_{0-last} (area under the curve from T_0 to T_{last}) หมายถึง พื้นที่ใต้เส้นโค้งที่เกิดจากความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมากับเวลา เป็นการวัดปริมาณสาร PEITC ที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายตั้งแต่เวลาเริ่มรับประทานสาร PEITC (T_0) จนถึง T_{last} โดยคำนวณจากกฎของสี่เหลี่ยมคางหมู มีหน่วยเป็นไมโครกรัมต่อลิตร·ชั่วโมง ($\mu\text{g/L}\cdot\text{hr}$)

5. $AUC_{0-\infty}$ (area under the curve from T_0 to time infinity) หมายถึง พื้นที่ใต้เส้นโค้งที่เกิดจากความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมากับเวลา เป็นการวัดปริมาณสาร PEITC ที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายตั้งแต่เวลาเริ่มรับประทานสาร PEITC จนถึงเวลาที่อนันต์ (infinity, ∞) มีหน่วยเป็นไมโครกรัมต่อลิตร·ชั่วโมง ($\mu\text{g/L}\cdot\text{hr}$) ซึ่งคำนวณจาก

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-last} + \frac{C_{last\ obs}}{\lambda}$$

เมื่อ $C_{last\ obs}$ หมายถึง ค่าความเข้มข้นสุดท้ายของ PEITC ในพลาสมาที่นำมาคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

และ λ (First order rate constant) คือ ค่าคงที่ในการขจัดยาที่ทำนายจากการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นของเวลาและความเข้มข้นของ PEITC ในมาตราส่วนเชิงลอการิทึม

6. $T_{1/2}$ (Half-Life ; ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดสาร) หมายถึง ระยะเวลาที่ความเข้มข้นของสาร PEITC ในพลาสมาลดลงไปครึ่งหนึ่งของระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่สูงที่สุดที่ตรวจวัดได้ หน่วยเป็น ชั่วโมง (hr) คำนวณจาก

$$T_{1/2} = 0.693/\lambda$$

7. V_d/F (Apparent Volume of distribution ; ปริมาตรของการกระจายสาร) มีหน่วยเป็นลิตร (L) คำนวณได้จากสมการดังนี้

$$V_d/F = \frac{\text{ขนาดของสาร PEITC ที่รับประทาน (40 mg)}}{\lambda \times AUC_{0-\infty}}$$

$$\text{เมื่อ } \lambda \text{ (hr}^{-1}\text{)} = 0.693 / T_{1/2}$$

8. CL/F (Apparent Clearance ; อัตราการกำจัดสาร) มีหน่วยเป็นลิตรต่อชั่วโมง (L/hr) คำนวณได้จากสมการ ดังนี้

$$CL/F = \frac{\text{ขนาดของสาร PEITC ที่รับประทาน (40 mg)}}{AUC_{0-\infty}}$$

หมายเหตุ F คือ ค่าชีวประสิทธิผลของ PEITC ในเจลลีโภชนา (Bioavailability)

9. C_{ssav} (Average steady-state concentration) หมายถึง ค่าความเข้มข้นเฉลี่ยของ PEITC ในพลาสมาที่สถานะคงตัว (steady state) มีหน่วยเป็นไมโครกรัมต่อลิตร ($\mu\text{g/L}$) คำนวณจากสมการดังนี้

$$C_{ssav} = \frac{AUC_{0-24} \text{ (}\mu\text{g/L} \cdot \text{hr)}}{24 \text{ (hr)}}$$

10. Accumulation index หมายถึง ดัชนีแสดงการสะสมของ PEITC คำนวณจากสมการดังนี้

$$\text{Accumulation index} = \frac{1}{(1 - e^{-\lambda\tau})}$$

เมื่อ τ หมายถึง ช่วงระยะห่างในการให้ยา

5. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC รูปแบบเจลลีโภชนาหลังการให้รับประทานแบบ single dose และ multiple dose ในอาสาสมัครสุขภาพดี

2. ทราบอาการไม่พึงประสงค์จากการรับประทานสาร PEITC รูปแบบเจลลีโภชนาหลังการให้รับประทานแบบ single dose และ multiple dose ในอาสาสมัครสุขภาพดี

- ใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับวางแผนการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและลำคอ



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง เรียงลำดับหัวข้อ ดังต่อไปนี้

1. ข้อมูลของสาร PEITC

1.1 ข้อมูลทั่วไปของสาร PEITC

1.2 ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในสัตว์ทดลอง

1.3 การศึกษาประสิทธิศัทยในห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลอง

1.4 การศึกษาด้านพิษวิทยาในห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลอง

2. การศึกษาเกี่ยวกับสาร PEITC ในทางคลินิก

2.1 ด้านประสิทธิศัทยของ PEITC

2.2 ด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC

2.3 อันตรปฏิบัติยาระหว่าง PEITC และยาอื่นๆ

3. การคำนวณขนาดยาเทียบเท่าในมนุษย์จากข้อมูลในสัตว์ทดลอง

4. การวัดระดับของสาร PEITC ในพลาสมา

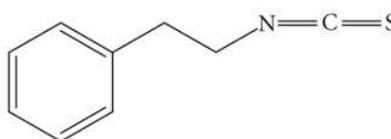
4.1 High Performance Liquid Chromatography – UV (HPLC-UV)

4.2 Liquid Chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)

1. ข้อมูลของสาร PEITC

1.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับสาร PEITC

Phenethyl Isothiocyanate (PEITC) เป็นหนึ่งในอนุพันธ์ของสาร Isothiocyanates ที่มีลักษณะโครงสร้างหลักประกอบด้วยหมู่ไอโซไทโอไซยาเนต ($-N=C=S$) ซึ่งที่ตำแหน่งคาร์บอน ($=C=$) ในโครงสร้างมีคุณสมบัติชอบจับกับอะตอมที่มีจำนวนอิเล็กตรอนมาก (electrophilic property)⁽¹⁹⁾ เช่น ออกซิเจน ไนโตรเจน ซัลเฟอร์ จึงสามารถทำปฏิกิริยาได้ดีกับสารเคมีในสิ่งมีชีวิต (biological substance) ที่มีหมู่ thiol ($-SH-$) เช่น ซีสเตอีน (cysteine) กลูต้าไธโอน (glutathione)⁽²⁰⁾



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ PEITC

ชื่อทางเคมี	2 - Phenethyl Isothiocyanate
สูตรทางเคมี	C_9H_9NS
น้ำหนักโมเลกุล	163.24 กรัม/โมล
ลักษณะทางกายภาพ	เป็นของเหลวใส ไม่มีสี

สาร PEITC พบได้มากในพืชตระกูล cruciferae โดยเฉพาะในผักสลัดน้ำ (watercress) และวาซาบิ⁽¹³⁾ จากการศึกษาของ Chung และคณะ พบว่าในการรับประทานผักสลัดน้ำปริมาณ 50 กรัม จะเทียบเท่ากับปริมาณ PEITC 13 มิลลิกรัม⁽²¹⁾ สาร PEITC มีคุณสมบัติละลายในสารละลายไม่มีขั้วได้ดี ($\log P = 3.47$)⁽²²⁾ มีความคงตัวใน pH 3.0 และ 7.4 วัดจากค่าครึ่งชีวิตในการสลายตัวที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เท่ากับ 68 และ 56 ชั่วโมง ตามลำดับ และมีความคงตัวสูงขึ้นเมื่ออุณหภูมิลดลง⁽²³⁾

1.2 ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในสัตว์ทดลอง

การดูดซึม

PEITC มีการดูดซึมที่รวดเร็ว พบว่าการให้ PEITC ขนาด 0.5-16.32 mg/kg ทางปากในหนู rat สามารถตรวจพบความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาที่เวลา 0.44-2.90 ชั่วโมง⁽²³⁻²⁵⁾ นอกจากนี้จากการศึกษาของ Ji และคณะในหนู rat⁽²³⁾ ที่ศึกษาการป้อนสาร PEITC ขนาด 1.63 mg/kg และขนาด 16.32 mg/kg (เทียบเท่ากับ 0.26 และ 2.65 mg/kg ในมนุษย์ ตามลำดับ) พบว่ามีค่า bioavailability ที่ค่อนข้างสมบูรณ์เมื่อเทียบกับการให้ทางหลอดเลือดในขนาดที่เท่ากัน (bioavailability ; $F \sim 1$) สอดคล้องกับค่า bioavailability ในการศึกษาของ Konsue และคณะ⁽²⁵⁾ ที่ให้ PEITC ขนาด 0.5 mg/kg (เทียบเท่ากับ 0.08 mg/kg ในมนุษย์) ทางปากในหนู rat เทียบกับการให้ทางหลอดเลือด นอกจากนี้ Konsue และคณะยังพบว่าการเพิ่มขนาดของ PEITC ไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าคงที่ในการดูดซึม (k_a) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า PEITC มีการดูดซึมแปรผันตรงกับความเข้มข้นของยา (first-order absorption)

การกระจายตัว

มีการศึกษาการกระจายของสาร PEITC ในหนู ด้วยการติดตาม ¹⁴C-PEITC พบว่า PEITC สามารถกระจายตัวไปยังอวัยวะต่างๆ ได้ดี โดยตรวจพบ ¹⁴C-PEITC ได้ในอวัยวะต่าง ๆ ได้ รวมถึงในสมองซึ่งเป็นอวัยวะที่มีการกระจายของสารไปได้ค่อนข้างยาก หลังจากป้อนสาร PEITC ทางหลอดอาหารไปแล้ว 1 ชั่วโมง⁽²⁶⁾ อวัยวะที่มีการกระจายตัวของสารไปมากที่สุด คือ ลำไส้ใหญ่ส่วนต้น โดยมีลำดับการกระจายตัวของสารไปยังอวัยวะต่างๆ รองลงมาได้ดังนี้ ลำไส้เล็ก > กระเพาะอาหาร > ตับ > ไต > เยื่อบุโพรงจมูก > ลำไส้ใหญ่ (colon) > ปอด > กระแสเลือด > ตับอ่อน > หลอดอาหาร >> หัวใจ > ม้าม และสมอง⁽²⁴⁾

การศึกษาของ Ji และคณะ⁽²³⁾ ในหนู rat ที่ศึกษาการให้ PEITC ทางหลอดเลือดดำในขนาด 2, 10, 100, 400 $\mu\text{mol/kg}$ พบว่าการเพิ่มขนาดของ PEITC ทำให้ปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution; V_d) เพิ่มขึ้น แต่ไม่แปรผันตรงกับขนาดของ PEITC ที่ให้ นอกจากนี้ยังพบว่าสาร PEITC มีการจับกับโปรตีน (ไม่ระบุชนิดของโปรตีน) ในซีรัมของหนูได้ดี โดยไม่ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของ PEITC ในซีรัม จากการศึกษาดังกล่าวพบสัดส่วนของสาร PEITC ในรูปแบบอิสระเฉลี่ยเท่ากับ 0.019

การเมตาบอไลซ์และการกำจัดสาร

สาร PEITC ถูกขจัดโดยการเมตาบอไลซ์เป็นหลัก^(26, 27) โดยสถานะที่อยู่ในเซลล์ สาร PEITC จะเข้าจับกับสารกลูตาไธโอนผ่านปฏิกิริยาแบบเกิดขึ้นได้เอง (spontaneous reaction)

หรือจากการกระตุ้นด้วยเอนไซม์ Glutathione-S-Transferases ได้เป็นสารประกอบของกลูต้าไธโอน และถูกขับออกนอกเซลล์ผ่านตัวขนส่ง multidrug resistance proteins (MRPs) ซึ่งสภาวะภายนอกเซลล์จะมีเอนไซม์ γ -glutamyl transferase และ dipeptidase มาเปลี่ยนแปลงสารประกอบของกลูต้าไธโอนให้เป็นสารประกอบของซิสเตอีน จากนั้นจะถูกส่งผ่านมาที่ตับและเข้าทำปฏิกิริยากับเอนไซม์ N-acetyl transferases ได้เป็นสารประกอบของ mercaptopyruvic acid และ N-acetyl cysteine (PEITC-NAC)⁽⁹⁾ จากการศึกษาในหนู mice⁽²⁶⁾ สามารถตรวจพบสารประกอบที่เป็นอนุพันธ์ของ PEITC ในปัสสาวะได้มากกว่า 80% ของขนาด PEITC ที่ให้ และเมื่อนำมาวิเคราะห์แยกชนิดพบว่า เป็นสารประกอบของ mercaptopyruvic acid 45-58% และสารประกอบของ N-acetyl cysteine (PEITC-NAC) 17-28% ของสารประกอบ PEITC ทั้งหมดที่ถูกขับออกจากร่างกาย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Conaway และคณะ⁽²⁴⁾ ที่ตรวจพบ PEITC-NAC ในปัสสาวะหลังการให้ PEITC ทางปากในหนู rat และพบว่าสารที่ได้จากการเมตาบอไลซ์ของ PEITC มีการขับออกทางปัสสาวะ 55-88 % และอุจจาระ 10-23% ภายในเวลา 48-72 ชั่วโมงหลังการป้อน PEITC^(24, 26)

การศึกษาของ Konsue และคณะ⁽²⁵⁾ พบว่าการให้ PEITC ขนาด 0.5 mg/kg (3.1 μ mol/kg) ในวิธีการให้ยาที่ต่างกัน ได้แก่ ทางหลอดเลือดดำและทางปากในหนู rat 4 ตัว ไม่มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของค่า AUC_{0-∞} ค่า T_{1/2} และค่า Clearance ของ PEITC ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการศึกษาของ Ji และคณะ⁽²³⁾ ที่ทำการศึกษาในหนู rat พบว่าการเพิ่มขนาดของ PEITC ที่ให้ทางหลอดเลือดดำจาก 2 μ mol/kg เป็น 10, 100 และ 400 μ mol/kg ทำให้อัตราการขจัดสาร PEITC ลดลง แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p > 0.05) ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าการขจัดของ PEITC มีค่าคงที่และไม่ขึ้นกับขนาดที่ให้ แต่ทั้งนี้ขนาดตัวอย่างของหนูทดลองในการศึกษาดังกล่าวอาจไม่เพียงพอที่จะสรุปได้อย่างชัดเจน

1.3 การศึกษาประสิทธิภพในห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลอง

มีการศึกษาถึงกลไกในการป้องกันการเหนี่ยวนำและกระตุ้นการเกิดมะเร็งจากสารก่อมะเร็ง พบว่า PEITC สามารถยับยั้งการสร้างสารก่อมะเร็ง (carcinogen) โดยไปขัดขวางการทำงานของ Cytochrome P450 ได้แก่ CYP2E1⁽⁹⁾ นอกจากนี้ PEITC ยังเหนี่ยวนำให้เกิดการกำจัดและขับออกของสารก่อมะเร็งโดยผ่านเอนไซม์ Glutathione S-Transferases (GSTs) และ Quinone Reductases (QRs) อีกด้วย^(7, 8) สำหรับกลไกในการยับยั้งการดำเนินไปของโรคมะเร็งนั้น จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลอง พบว่า PEITC จะไปเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็ง (apoptosis) โดยกระตุ้นการส่งสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับการตายและการอยู่รอด

ของเซลล์ หยุดวงจรชีวิตของเซลล์โดยไปกระตุ้นการสร้างโปรตีนที่มีหน้าที่หยุดการแบ่งตัวหรือเปลี่ยนระยะของเซลล์ ยิ่งยั้งการสร้างหลอดเลือดมาเลี้ยงเซลล์มะเร็งโดยยับยั้งการสร้าง growth factor ที่มีหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของหลอดเลือด⁽²⁸⁾ และยังทำให้เซลล์เกิดความเครียดโดยไปเพิ่มการสะสมของ reactive oxygen species (ROS) ซึ่งส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งอย่างจำเพาะเจาะจงมากกว่าเซลล์ปกติ⁽⁹⁾

การศึกษาในห้องปฏิบัติการของดูลยพร และคณะ⁽²⁹⁾ พบว่า PEITC สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวจากผู้ป่วยทั้งชนิดที่ดื้อและไวต่อยา fludarabine ที่เป็นยามาตรฐานในการรักษา โดยมีค่า IC50 เฉลี่ยของเซลล์ที่ดื้อยาเท่ากับ 5.4 μM และเซลล์ที่ไวต่อยา เท่ากับ 5.1 μM นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบค่า IC50 ของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวทั้งชนิดที่ดื้อและไวต่อยา fludarabine กับค่า IC50 ของเซลล์เม็ดเลือดขาวปกติ (เท่ากับ 27 μM) พบว่ามีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาใน cell line ของ Xu และคณะ⁽³⁰⁾ แสดงให้เห็นว่า PEITC มีความจำเพาะเจาะจงในการทำลายเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวมากกว่าเซลล์เม็ดเลือดขาวปกติ

เช่นเดียวกับการศึกษาในหนู mice ที่เป็นมะเร็งรังไข่⁽¹⁰⁾ และรักษาด้วยการฉีด PEITC เข้าช่องท้องในขนาด 50 mg/kg เป็นเวลา 5 วันต่อสัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา พบว่าหนูที่ได้รับการรักษาด้วย PEITC มีระยะเวลาในการอยู่รอด (median survival time) เป็น 2 เท่าของหนูในกลุ่มควบคุม และนอกจากนี้ในการศึกษาของดูลยพรและคณะ⁽¹⁰⁾ ยังได้มีการทดสอบเปรียบเทียบการออกฤทธิ์ของ PEITC ในเซลล์รังไข่ปกติ และเซลล์มะเร็งรังไข่ พบว่าสาร PEITC มีความจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งมากกว่าเซลล์ปกติซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว⁽²⁹⁾

การศึกษาในห้องปฏิบัติการของ Chen และคณะ⁽³¹⁾ ที่ทำการศึกษาในเซลล์มะเร็งช่องปาก (HSC-3 cells) พบว่า PEITC สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตโดยไปหยุดวงจรชีวิตของเซลล์และเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งช่องปากได้โดยไปเพิ่มการสร้าง reactive oxygen species (ROS) ทำให้เซลล์เกิดความเครียดและตายในที่สุด นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของอานัติ และคณะ⁽³²⁾ ที่ได้ศึกษาความจำเพาะเจาะจงของ PEITC ในการทำลายเซลล์มะเร็งช่องปาก 6 ชนิด โดยศึกษาเปรียบเทียบกับเซลล์ปกติ พบว่า PEITC สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้มากกว่าเซลล์ปกติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Fitzgerald และคณะ⁽¹⁴⁾ ที่ได้ทำการศึกษาในหนู mice ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งช่องปาก (TU138 xenograft) เข้าไปได้ผิวหนัง และได้รับการรักษาด้วยการฉีด PEITC ในขนาด 5 และ 10 mg/kg เข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง สัปดาห์ละ 5 วันพบว่าหลังได้รับ PEITC อย่างน้อย 17 วัน ก้อนมะเร็งของหนูที่ได้รับ PEITC มีขนาดเล็กลง

กว่าเมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) และไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ PEITC ในขนาดดังกล่าว

1.4 การศึกษาด้านพิษวิทยาในห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลอง

การศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่า การให้ PEITC ในความเข้มข้น 0.9-1.2 $\mu\text{g/mL}$ นาน 1 ชั่วโมง ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรมในเซลล์รังไข่ของหนูแฮมสเตอร์เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ DNA ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการกลายพันธุ์ของเซลล์⁽³³⁾ นอกจากนี้มีรายงานว่า การป้อน PEITC ขนาด 73 mg/kg ในหนู rat⁽¹⁶⁾ ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 32-48 สัปดาห์ ก่อให้เกิดการเจริญเติบโตที่ผิดปกติ (hyperplasia และ dysplasia) ของเซลล์เยื่อบุกระเพาะปัสสาวะ และเหนี่ยวนำให้เกิดเป็นก้อนเนื้อ (carcinoma) ได้ แต่พบว่ารอยโรคที่ผิดปกติบางส่วนสามารถกลับมาเป็นปกติได้ภายใน 12 สัปดาห์หลังจากหยุดป้อน PEITC

ผลการทดสอบความเป็นพิษเฉียบพลันทางการกินของ PEITC ในหนู rat ของภาคภูมิและคณะ⁽¹⁵⁾ พบว่าขนาดของสาร PEITC ที่ทำให้หนู rat ตายร้อยละ 10 (LD10) และ 50 (LD50) ของจำนวนหนูทั้งหมดในการทดลองเท่ากับ 714.28 และ 1285.71 mg/kg ตามลำดับ และค่า LD50 ของ PEITC ในรูปแบบเจลลี่โภชนา (0.3% w/w) มีค่ามากกว่า 15,000 mg/kg (คิดเทียบเท่าเป็นขนาด PEITC ในมนุษย์เท่ากับ 7.29 mg/kg) นอกจากนี้ภาคภูมิและคณะ⁽¹⁵⁾ ยังได้ศึกษาความเป็นพิษกึ่งเฉียบพลันของ PEITC ในรูปแบบเจลลี่โภชนา (0.3 % w/w) พบว่าการป้อน PEITC ในเจลลี่โภชนาขนาด 3,750, 7,500 และ 15,000 mg/kg ต่อเนื่องกัน 28 วันในหนู rat ไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษกับสัตว์ทดลอง สอดคล้องกับการศึกษาของ Fitzgerald และคณะ⁽¹⁴⁾ ที่ไม่พบความเป็นพิษใดๆ หลังจากการป้อน PEITC ขนาด 50 และ 80 mg/kg ในหนู mice นาน 1 เดือน

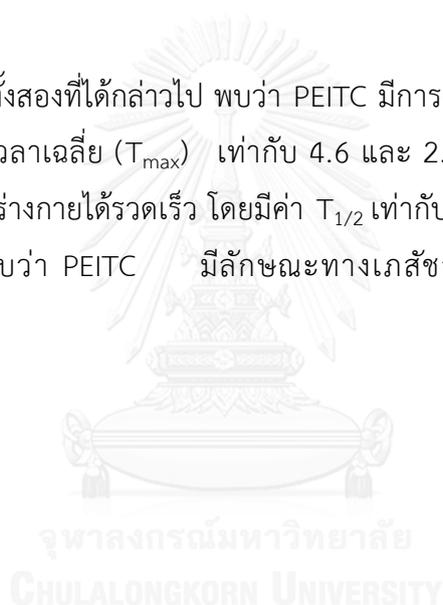
2. การศึกษาเกี่ยวกับสาร PEITC ทางคลินิก

2.1 การศึกษาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ของสาร PEITC ทางคลินิก

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีข้อมูลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของสาร PEITC ในคนเพียง 2 การศึกษาเท่านั้น ได้แก่ การศึกษาของ Liebes *et al* ในปีพ.ศ. 2544 และ Ji *et al* ในปีพ.ศ. 2546 ซึ่งทั้งสองการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาวิธีวิเคราะห์ปริมาณ PEITC ในพลาสมาและปัสสาวะของมนุษย์ มิได้มุ่งเน้นในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC เป็นหลัก จึงอาจไม่ได้ควบคุมปัจจัยต่างๆที่อาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC เช่น การสูบบุหรี่ เป็นต้น

ตารางที่ 1 แสดงค่าพารามิเตอร์ของเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC จากการศึกษาของ Liebes และคณะ⁽¹⁷⁾ ซึ่งทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี 3 คน ที่รับประทาน PEITC 40 มิลลิกรัมในรูปแบบสารละลายน้ำมันมะกอก และตรวจวัดระดับสาร PEITC ในพลาสมาที่เวลา 0, 7.5, 15, 30, 45 นาที และ 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 24 ชั่วโมงหลังรับประทาน และการศึกษาของ Ji และคณะ⁽¹⁸⁾ ซึ่งทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี 4 คน โดยให้รับประทานผักสลัดน้ำ 100 กรัม (เทียบเท่าปริมาณ PEITC 25 มิลลิกรัม) ซึ่งเป็นพืชที่มีปริมาณของ PEITC เป็นหลัก และตรวจวัดระดับ PEITC ในพลาสมาตั้งแต่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงเช่นเดียวกัน โดยอาสาสมัครในการศึกษาของ Ji และคณะจะได้รับคำแนะนำให้งดอาหารที่มีส่วนประกอบของ PEITC ได้แก่ พืชในตระกูล cruciferous เป็นเวลา 3 วัน ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย เพื่อจำกัดปริมาณ PEITC ที่อาจได้รับจากภายนอก

จากการศึกษาทั้งสองที่ได้กล่าวไป พบว่า PEITC มีการดูดซึมที่รวดเร็ว สามารถตรวจพบค่าความเข้มข้นสูงสุดที่เวลาเฉลี่ย (T_{max}) เท่ากับ 4.6 และ 2.6 ชั่วโมง ตามลำดับ และ PEITC สามารถถูกขจัดออกจากร่างกายได้รวดเร็ว โดยมีค่า $T_{1/2}$ เท่ากับ 3.7 และ 4.9 ชั่วโมง นอกจากนี้ในงานวิจัยทั้งสองยังพบว่า PEITC มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบหนึ่งห้อง (one compartment model)



ตารางที่ 1 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC จากการศึกษาการศึกษานอกระบบ PEITC 100 กรัม

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	PEITC 40 มิลลิกรัมในน้ำมันมะกอก (อาสาสมัคร 3 คน) ⁽¹⁷⁾ (mean ± SE)	ผู้สลับน้ำ 100 กรัม (เทียบเท่า PEITC 25 mg) (อาสาสมัคร 4 คน) ⁽¹⁸⁾ (mean ± SD)
AUC (µg/L • hr)*	1,714.02 ± 262.82	NA
C _{max} (µg/L)*	169.77 ± 35.91	151.81 ± 40.81
T _{max} (hr)	4.60±0.70	2.60±1.10
Ka(hr ⁻¹)	NA	1.30±0.30
T _{1/2} (hr)	3.70±1.30	4.90±1.10
Cl (L/hr)	24.49 ± 3.82	29.50 ±10.80
Vd/F (L)	NA	154.50±4.60
วิธีการตรวจหาปริมาณ PEITC	HPLC-UV	LC/MS/MS

หมายเหตุ NA หมายถึง ไม่ได้ระบุไว้ในงานวิจัย

* ผู้วิจัยเปลี่ยนแปลงหน่วยของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มาจากหน่วยเดิม

2.2 การศึกษาในด้านประสิทธิศักร์และความปลอดภัยของสาร PEITC ทางคลินิก

ในการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิศักร์และความเป็นพิษของสาร PEITC ที่ใช้เพื่อการป้องกันและรักษาโรคมะเร็ง ปัจจุบันยังไม่มีผลการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกที่ได้รับการตีพิมพ์ ในขณะนี้มีเพียงการศึกษาที่กำลังดำเนินการอยู่ 2 งานวิจัยเท่านั้น^(34, 35)

2.2.1 การศึกษาการใช้ PEITC ในการป้องกันการเกิดมะเร็งปอดที่ได้รับการเหนี่ยวนำจาก Nicotine-derived nitrosamine ketone (NNK) ที่เป็นสารตั้งต้นในการก่อมะเร็ง การทดลองนี้เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 (Phase I) เพื่อหาขนาดของ PEITC สูงสุดที่สามารถทนได้และศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ที่ระดับ steady state ของ PEITC โดยให้ผู้เข้าร่วมงานวิจัยรับประทาน PEITC วันละ 4 ครั้งติดต่อกันเป็นระยะเวลา 30 วัน และมีการเพิ่มขนาดของ PEITC ในผู้เข้าร่วมงานวิจัยบางส่วนเพื่อหาขนาด PEITC สูงสุดที่สามารถทนได้ ปัจจุบันการศึกษานี้ได้เสร็จสิ้นแล้ว แต่ยังไม่ได้ตีพิมพ์ข้อมูลที่ได้จากการศึกษา⁽³⁴⁾

2.2.2 การศึกษาการได้รับ PEITC เทียบกับ placebo ในระยะสั้น (1 เดือน) และระยะยาว (12 เดือน) เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งในคนที่สูบบุหรี่ โดยมีจุดประสงค์ในการวิจัยเพื่อศึกษาผลของ PEITC ต่อปริมาณ NNK ในปัสสาวะของคนที่ไม่สูบบุหรี่ การทดลองนี้เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 (Phase II) ที่เป็นรูปแบบสุ่ม โดยปิดสองด้าน และมีการสลับไขว้ระหว่าง 2 กลุ่ม ซึ่งยังคงอยู่ในช่วงดำเนินการศึกษา⁽³⁵⁾

ทั้งสองการศึกษาข้างต้นนี้มีจุดประสงค์ของการให้ PEITC ในการป้องกันการเกิดมะเร็งจากสารก่อมะเร็งในบุหรี่ และมีได้ระบุขนาด PEITC ที่รับประทานไว้

2.3 อันตรกิริยาระหว่าง PEITC กับยาอื่น (drug interaction)

จากข้อมูลเบื้องต้นในห้องปฏิบัติการและในสัตว์ทดลอง พบว่า PEITC มีกลไกการออกฤทธิ์ป้องกันการเกิดมะเร็งปอด โดยยับยั้งการทำงานของ CYP2E1 ในการเปลี่ยนสาร procarcinogen ที่พบในบุหรี่ ไปเป็นสาร carcinogen ที่เป็นสาเหตุในการเกิดมะเร็ง ทั้งนี้ CYP2E1 ยังเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมของยาอีกหลายชนิด เช่น ยาแก้ปวด แอลกอฮอล์ เป็นต้น⁽³⁶⁾

จากรายงานการศึกษาผลของ PEITC ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ chlorzoxazone ซึ่งเป็นยาคลายกล้ามเนื้อในมนุษย์ของ Leclercq และคณะ⁽³⁶⁾ พบว่าการให้อาสาสมัครรับประทานผักสลัดน้ำ (watercress) ปริมาณ 50 g (เทียบเท่ากับ PEITC 13 mg) ร่วมกับการรับประทานยา chlorzoxazone 500 mg ทำให้ค่า AUC_{0-8hr} เพิ่มขึ้น และ $T_{1/2}$ ลดลง เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่รับประทาน chlorzoxazone เพียงอย่างเดียว พบว่ามีค่า AUC_{0-8hr} และ $T_{1/2}$ แตกต่าง

กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$ และ 0.05 ตามลำดับ) จากผลการศึกษานี้จึงควรเฝ้าระวังการใช้ PEITC ร่วมกับยา chlorzoxazone เนื่องจากยา chlorzoxazone มีผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการง่วงซึม โดยผลข้างเคียงดังกล่าวขึ้นกับปริมาณยาที่คงอยู่ในร่างกาย

Chen และคณะ⁽³⁷⁾ ได้ทำการศึกษาผลของการรับประทาน watercress ต่อการขจัดของยาพาราเซตามอล โดยตรวจวัดระดับของสารประกอบระหว่าง *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine (NAPQI) และ Glutathione ในพลาสมาและปัสสาวะ ซึ่ง NAPQI เป็นเมทาบอลไลท์ (metabolites) ของพาราเซตามอลที่ได้จากกระบวนการทำงานของเอนไซม์ CYP2E1 และเป็นสารที่มีรายงานการก่อให้เกิดความเป็นพิษในตับ ซึ่งโดยปกติสารประกอบ NAPQI-Glutathione ที่เกิดขึ้นจะถูกเปลี่ยนแปลงต่อโดยผ่านกระบวนการ mercapturic pathway เช่นเดียวกับกระบวนการขจัดของ PEITC⁽³⁸⁾ จากการศึกษาพบว่า การรับประทาน watercress ที่เวลา 10 ชั่วโมงก่อนรับประทานยาพาราเซตามอล ทำให้ปริมาณสารประกอบของ NAPQI-Glutathione ในพลาสมาและปัสสาวะลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับประทาน watercress ($p < 0.01$) จากการศึกษาสนับสนุนฐานว่า PEITC ใน watercress สามารถไปยับยั้งการทำงานของ CYP2E1 ได้ ทำให้เมทาบอลไลท์ของพาราเซตามอลที่ได้จากการทำงานของ CYP2E1 (NAPQI) ลดลง จึงส่งผลให้ NAPQI-Glutathione ในปัสสาวะลดลง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Leclercq และคณะ⁽³⁶⁾ ที่พบว่า PEITC มีผลในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2E1 ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังการใช้ PEITC ร่วมกับยาที่มีการขจัดผ่านเอนไซม์ CYP2E1

3. การคำนวณขนาดยาเทียบเท่าในมนุษย์จากข้อมูลในสัตว์ทดลอง

จากข้อมูล LD10 ซึ่งเป็นค่าที่แสดงความเป็นพิษเฉียบพลันของการให้ PEITC ทางปากในหนู rat สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการพิจารณาขนาดยาเริ่มต้นในมนุษย์ได้ ตามแนวทางการกำหนดขนาดยาเริ่มต้นที่มีความปลอดภัยในการศึกษาวิจัยครั้งแรกในมนุษย์ขององค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) ปีพ.ศ. 2545⁽³⁹⁾ กำหนดให้ขนาดยาเริ่มต้นที่จะใช้ในการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1 เท่ากับ 10 % ของค่า LD10 จากการศึกษาในหนูทดลอง จากการศึกษาค้นพบว่า LD10 ของ PEITC ในหนู rat เท่ากับ 714.28 mg/kg เมื่อคำนวณขนาด PEITC เริ่มต้นที่เหมาะสมในมนุษย์ตามข้อกำหนดของ U.S. FDA จะได้เท่ากับ 71.43 mg/kg

นอกจากนี้ยังมีการคำนวณโดยใช้หลักการของ allometric ซึ่งอ้างอิงจากพื้นที่ผิวของร่างกาย (Body Surface Area; BSA) โดยค่า BSA จะสัมพันธ์กับปริมาณการใช้ออกซิเจน กระบวนการเมตาบอลิซึม ปริมาณเลือดในร่างกาย ปริมาณโปรตีนในเลือด และการทำงานของไต ทั้งนี้องค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาได้กำหนดแนวทางในการคำนวณขนาดยาเทียบเท่าในมนุษย์จากข้อมูลในสัตว์ทดลอง^(40, 41) ดังสูตรนี้

ขนาดยาเทียบเท่าในมนุษย์ (mg/kg) = ขนาดยาในสัตว์ทดลอง (mg/kg) x $\frac{\text{Km ของสัตว์ทดลอง}}{\text{Km ของมนุษย์}}$

Km เป็นค่าคงที่ ที่ได้จากการคำนวณ ดังนี้

$$\text{Km} = \frac{\text{น้ำหนักของสัตว์ทดลอง (kg)}}{\text{พื้นที่ผิวของร่างกายของสัตว์ทดลอง (m}^2\text{)}}$$

จากการศึกษาของ Fitzgerald⁽¹⁴⁾ ขนาดของสาร PEITC ที่ได้ผลในการรักษาในหนู mice คือ 10 mg/kg เมื่อพิจารณาตามแนวทางการคำนวณขนาดยาเทียบเท่าในมนุษย์จากสัตว์ทดลอง^(40, 41) ได้กำหนดให้ค่า Km ของหนู mice เท่ากับ 3 kg/m² และค่า Km ของมนุษย์ = 37 kg/m²

ดังนั้นจากการคำนวณตามสูตรดังกล่าว ขนาดยาในมนุษย์ (Human Equivalent Dose ; HED) จะเท่ากับ 0.81 mg/kg ซึ่งจากข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่าขนาดดังกล่าวเป็นขนาดที่อยู่ในช่วงความปลอดภัย (เทียบเท่ากับ PEITC 0.41-6.48 mg/kg ในมนุษย์)^(10, 14) และยังต่ำกว่าขนาดเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ตาม US FDA ถึง 10 เท่า (ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ตาม US FDA เท่ากับ 71.43 mg/kg) จึงค่อนข้างมีความปลอดภัยสูง

ทั้งนี้เมื่อพิจารณาถึงน้ำหนักเฉลี่ยของผู้ป่วยมะเร็งจะเท่ากับ 50 กิโลกรัมโดยประมาณ จึงได้ขนาด PEITC ที่ผู้ป่วยต้องได้รับประมาณ 40 มิลลิกรัมต่อวัน

4. วิธีวิเคราะห์ปริมาณ PEITC ในพลาสมา

ปัจจุบันการวัดปริมาณ PEITC ในพลาสมามี 2 วิธี ได้แก่

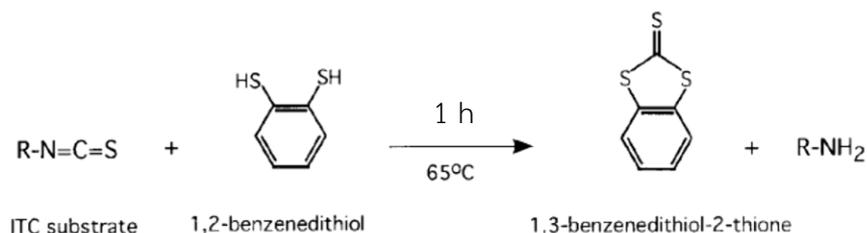
4.1. High Performance Liquid Chromatography – UV (HPLC-UV)

วิธีการนี้เป็นวิธีการวัดปริมาณ PEITC ทางอ้อม (indirect method) ที่ได้รับการพัฒนาโดย Liebes และคณะ⁽¹⁷⁾ ซึ่งอาศัยการวัดปริมาณอนุพันธ์ของ PEITC ที่ได้จากการทำปฏิกิริยา cyclocondensation ระหว่างสาร 1,2-benzenedithiol และ PEITC ซึ่งจะได้เป็นสาร 1,3-benzenedithiol-2-thione ดังแสดงในรูปที่ 2 และนำมาวิเคราะห์ปริมาณ PEITC ในสารตัวอย่าง ด้วยวิธี HPLC-UV ที่ความยาวคลื่น 365 nm

วิธีวิเคราะห์นี้สามารถวิเคราะห์ค่าความเข้มข้นของ PEITC ที่อยู่ในช่วง 40-4000 nM (เท่ากับ 6.52 – 652.96 µg/L) ได้ โดยวิธีวิเคราะห์นี้ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและแม่นยำแล้ว

ทั้งนี้วิธีการดังกล่าวสามารถตรวจวัดได้ทั้งสาร PEITC สารประกอบที่ได้จากการเมตาบอลิซึมของ PEITC ได้แก่ PEITC-N-acetylcysteine (PEITC-NAC), PEITC-Glutathione และ

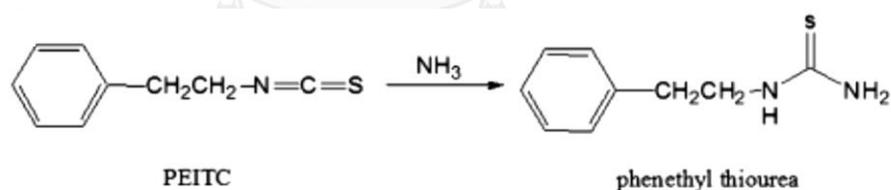
Mercapturic acid ซึ่งสารประกอบดังกล่าวเป็นสารที่มีรายงานในการออกฤทธิ์เป็นสารต้านมะเร็ง เช่นเดียวกับ PEITC นอกจากนี้สารประกอบ ITC อื่นๆ ที่มีโครงสร้างหลักเป็นหมู่ไอโซไทโอไซยานेट (-N=C=S-) เช่น Sulforaphane ที่พบได้มากในผักบร็อคโคลี่ ก็อาจเป็นปัจจัยรบกวนในการตรวจวิเคราะห์สาร PEITC ได้ การศึกษานี้จึงมีการควบคุมการรับประทานอาหารที่มีส่วนประกอบของ PEITC และสารประกอบไอโซไทโอไซยานेटอื่นๆ เป็นเวลา 7 วันก่อนเข้าร่วมการศึกษา



รูปที่ 2 ปฏิกิริยา cyclocondensation ระหว่าง ITCs และ 1,2-BDT

4.2. Liquid Chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)

วิธีการวัดปริมาณสาร PEITC นี้ได้รับการพัฒนาโดย Ji และคณะ⁽¹⁸⁾ ซึ่งเป็นวิธีการวัดปริมาณ PEITC โดยอ้อม (indirect method) ในผักสลัดน้ำ เช่นเดียวกับ HPLC-UV แต่จะอาศัยการทำปฏิกิริยาของ PEITC กับแอมโมเนีย เกิดเป็นสารประกอบ phenethylthiourea (ดังแสดงในรูปที่ 3) ซึ่งปฏิกิริยานี้สามารถเกิดได้กับ PEITC เพียงอย่างเดียว จึงมีความจำเพาะเจาะจงในการวัดปริมาณ PEITC โดยตรง



รูปที่ 3 ปฏิกิริยาระหว่าง PEITC และแอมโมเนีย

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ายังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของสาร PEITC ในเจल्लीโภชนามาก่อน จึงเป็นที่มาของการวิจัยนี้ ซึ่งการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจल्लीโภชนาจะช่วยให้เราทราบถึงกระบวนการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในร่างกาย เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการกำหนดขนาดรับประทาน เวลาในการรับประทานเจल्लीโภชนาที่มีส่วนผสมของสาร PEITC และใช้เป็นข้อมูลในการพยากรณ์ผลการรักษาที่ดี หรือผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นได้ เพื่อพัฒนาสาร PEITC ไปเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในอนาคต

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โภชนาหลังรับประทานแบบ single dose และ multiple dose โดยเก็บข้อมูลจากการเจาะเลือดในอาสาสมัครสุขภาพดี และติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของการรับประทาน PEITC ในเจลลี่โภชนา โดยเก็บข้อมูลจากสมุดบันทึกข้อมูลประจำตัวของอาสาสมัคร รวมทั้งการให้สัมภาษณ์จากอาสาสมัครเกี่ยวกับอาการที่ผิดปกติที่เกิดขึ้นหลังรับประทาน PEITC ในเจลลี่โภชนา การวิจัยนี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อวันที่ 6 กันยายน พ.ศ.2556 และเริ่มดำเนินการเก็บข้อมูลเมื่อวันที่ 10 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2557 และเก็บข้อมูลเสร็จสิ้นเมื่อ 1 มีนาคม พ.ศ. 2557

1. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

การคัดเลือกอาสาสมัครที่จะเข้าร่วมการวิจัยมีเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย และเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากการศึกษา ดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย

- 1) เป็นเพศชาย หรือ หญิงที่มีอายุระหว่าง 18-55 ปี
- 2) มีน้ำหนักในเกณฑ์ปกติ โดยพิจารณาจากค่าดัชนีมวลกาย^(42, 43) (body mass index, BMI) อยู่ระหว่าง 18-22.9 kg/m²
- 3) ผลการตรวจร่างกาย ผลการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการคลินิก ได้แก่ ค่าการทำงานของไต (BUN, serum creatinine), ค่าการทำงานของตับ (AST/ALT, total bilirubin, alkaline phosphatase), ระดับไขมันในเลือด, FBS และ Complete Blood Count อยู่ในเกณฑ์ปกติ
- 4) ไม่มีประวัติป่วยเป็นโรคระบบทางเดินอาหาร
- 5) ไม่สูบบุหรี่

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากการศึกษา

- 1) อาสาสมัครรับประทานผัก ได้แก่ คื่นช่าย กะหล่ำปลี บัทรูด บร็อคโคลี่ ผักสลัดน้ำ (watercress) หัวไชเท้า ผักชี หัวหอมใหญ่ หัวหอมแดง และวาซาบิ ภายใน 3 วันก่อนเข้าร่วมการศึกษา และตลอดระยะเวลาการศึกษา
- 2) อาสาสมัครที่ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ก่อนและหลังเข้าร่วมงานวิจัยอย่างน้อย 24 ชั่วโมง

- 3) อาสาสมัครที่รับประทานยาพาราเซตามอลและคลอโซซาโซน (Chlorzoxazone)^(36, 37) ภายใน 24 ชั่วโมงก่อนเข้าร่วมการศึกษาและตลอดระยะเวลาของการศึกษา
- 4) อาสาสมัครที่ไม่สามารถรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนาได้ครบตามปริมาณที่กำหนด (PEITC 40 mg ในเจลลี่โกชนา 400 g)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของสาร PEITC ในเจลลี่โกชนามาก่อน มีเพียงการศึกษาของ Liebes และคณะ⁽¹⁷⁾ ที่ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ PEITC ขนาด 40 มิลลิกรัมในรูปแบบสารละลายน้ำมันมะกอกในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 3 ราย ซึ่งรายงานค่าเฉลี่ยของ AUC ของสาร PEITC และ standard error เท่ากับ 10.5 และ 1.61 $\mu\text{M} \times \text{hr}$ ตามลำดับ จึงนำข้อมูลจากการศึกษาดังกล่าวมาคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยใช้สูตร⁽⁴⁴⁾

$$N = \frac{1.96^2 * SD^2}{E^2}$$

- เมื่อ N คือ จำนวนตัวอย่างในการทดลองของผู้วิจัย
- SD คือ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่า AUC ในที่นี้คำนวณจากสูตร $SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$ ได้เท่ากับ 2.79
- E คือ ค่าความคลาดเคลื่อนของค่าเฉลี่ย AUC ของประชากรที่ยอมรับได้ในงานวิจัยนี้ พิจารณาที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95

ในที่นี้ผู้วิจัยกำหนดให้ค่าความคลาดเคลื่อนเท่ากับ $\pm 20\%$ ของค่าเฉลี่ย AUC จากการศึกษาก่อนหน้านี้⁽¹⁷⁾

ดังนั้น ขนาดตัวอย่างเท่ากับ 6.78 คน หรือประมาณ 7 คน

แต่ลักษณะงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 ซึ่งตามแนวทางการดำเนินการวิจัยในระยะที่ 1 ของ National Cancer Institute (NCI) สามารถเพิ่มขนาดของตัวอย่างได้ถึง 10 คน เพื่อประโยชน์ในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์⁽⁴⁵⁾ ผู้วิจัยจึงกำหนดขนาดตัวอย่างเท่ากับ 10 คน และกำหนดอัตราการสูญหาย (dropout rate, R) เท่ากับ ร้อยละ 20 จะคำนวณขนาดตัวอย่างได้ดังนี้

$$N^* = \frac{N}{(1-R)} = \frac{10}{(1-0.2)} = 12 \text{ คน}$$

ดังนั้น การวิจัยนี้จึงกำหนดขนาดตัวอย่างในการวิจัยเท่ากับ 12 ราย โดยกลุ่มอาสาสมัครในการให้รับประทานแบบ single dose และ multiple dose เป็นกลุ่มเดียวกัน

2. รูปแบบการรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกขนาน

PEITC ในเจลลี่โกขนานเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ผลิตโดยมูลนิธิทันตนวัตกรรม ในพระบรมราชูปถัมภ์ หน่วยทันตกรรมพระราชทาน ในพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว บรรจุในกล่องกระดาษ UHT มีน้ำหนักกล่องละ 200 กรัม โดยมีความเข้มข้นของ PEITC 0.01 % และให้แก่อาสาสมัครโดยการรับประทานทางปาก

2.1 แบบให้รับประทานครั้งเดียว (single dose) หมายถึง ให้อาสาสมัครรับประทาน PEITC 40 มิลลิกรัม ในเจลลี่โกขนานปริมาณ 400 กรัม (2 กล่อง) ก่อนอาหารเช้าในวันที่ 1 และเจาะเลือดที่เวลา 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังจากรับประทาน

2.2 แบบให้รับประทานติดต่อกันหลายครั้ง (multiple doses) หมายถึง ให้อาสาสมัครรับประทาน PEITC 40 มิลลิกรัม ในเจลลี่โกขนานปริมาณ 400 กรัม (2 กล่อง) ก่อนอาหารเช้า วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกันอีก 4 วัน (รวมทั้งสิ้นผู้ป่วยรับประทาน PEITC ต่อเนื่องเป็นเวลา 5 วัน) และเจาะเลือดที่เวลา 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมงหลังจากรับประทานในวันที่ 5 ทั้งนี้การกำหนดให้รับประทาน PEITC ในเจลลี่โกขนานติดต่อกัน 5 วัน เพื่อให้ระดับของ PEITC ในกระแสเลือดอยู่ในสภาวะคงที่ (steady state) ซึ่งพิจารณาระยะเวลาในการรับประทานเป็น 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตสูงสุดที่มีรายงาน คือ 6.2 ชั่วโมง⁽¹⁷⁾ และค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยในอาสาสมัครสุขภาพดี 3 คน ที่ทำการศึกษานำร่องโดยผู้วิจัยคือ 22.3 ชั่วโมง⁽⁴⁶⁾ จะได้เท่ากับ 111.5 ชั่วโมง (ประมาณ 5 วัน)

3. อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

3.1 แบบบันทึกข้อมูลของอาสาสมัคร

3.1.1 ข้อมูลทั่วไป และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัคร (ภาคผนวก ก)

3.1.2 ระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ หลังรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกขนาน (ภาคผนวก ข)

3.1.3 สมุดประจำตัวของอาสาสมัคร (ภาคผนวก ค) ประกอบด้วยแบบบันทึกเวลาในการรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกขนาน แบบบันทึกรายการอาหารที่รับประทานตลอด

ช่วงดำเนินการวิจัย และแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์หลังจากรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนา

3.2 โปรแกรม Winonlin[®] software version 6.3 (Certara USA Inc., St. Louis, MO)

3.3 โปรแกรม Statistical Package for the Social Science (SPSS) for Window version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)

4. ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

แบ่งออกเป็น 3 ช่วง ดังนี้

4.1 ช่วงคัดกรองอาสาสมัครในงานวิจัย

4.1.1 คัดกรองผู้เข้าร่วมงานวิจัยโดยให้อาสาสมัครไปลงทะเบียนและตรวจร่างกายที่โรงพยาบาลตำรวจตามรายการที่ได้ชี้แจงไว้ในเอกสารชี้แจงการปฏิบัติตนของผู้เข้าร่วมงานวิจัย

4.1.2 เมื่ออาสาสมัครผ่านเกณฑ์การคัดผู้เข้าร่วมการวิจัยเข้า จะได้รับชี้แจงรายละเอียดของงานวิจัย ได้แก่ วัตถุประสงค์ วิธีการ ความเสี่ยง ผลที่จะได้จากการศึกษา ตอบคำถาม หรือข้อสงสัยต่าง ๆ เกี่ยวกับงานวิจัย สมุดประจำตัวของอาสาสมัคร คำแนะนำในการบันทึกชนิดของอาหารที่รับประทานภายใน 3 วันก่อนเข้าร่วมงานวิจัยในสมุดประจำตัว และให้อาสาสมัครลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมก่อนเป็นผู้เข้าร่วมการวิจัย จากนั้นนัดหมายวันและเวลาที่ดำเนินการวิจัย โดยให้อาสาสมัครมาเข้าร่วมงานวิจัยและเจาะเลือดที่ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ ชั้น 4 อาคาร 80 ปี เภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.1.3 บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัย เช่น อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติการใช้ยา ลักษณะอาหารที่รับประทาน 3 วันก่อนมาเข้าร่วมงานวิจัย

4.2 ช่วงดำเนินการวิจัยระยะที่ 1 : single dose

4.2.1 ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับการใส่หัวล็อคเข็ม (heparin lock) คาไว้ที่หลอดเลือดดำที่แขนเพื่อใช้สำหรับเก็บตัวอย่างเลือด และเก็บตัวอย่างเลือดปริมาตร 5 มิลลิลิตร ก่อนรับประทาน PEITC 40 มิลลิกรัมในเจลลี่โกชนา โดยพยาบาลผู้เชี่ยวชาญ

4.2.2 ผู้เข้าร่วมการวิจัยรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนา (0.01 % w/w) ทั้ง 2 กลุ่มให้หมดภายใน 30 นาที ทั้งนี้ให้อาสาสมัครบันทึกเวลาที่เริ่มรับประทานและเวลาหลังจากรับประทานเสร็จลงในสมุดประจำตัวของอาสาสมัครแต่ละคน

4.2.3 หลังจากนั้นเก็บตัวอย่างเลือดครั้งละ 5 มิลลิลิตร ที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังจากรับประทาน PEITC และในช่วงดำเนินการวิจัยอาสาสมัครจะรับประทานอาหารปกติ โดยผู้วิจัยจะเป็นผู้เตรียมอาหารชนิดเดียวกันให้แก่อาสาสมัครทุกคน และอาหารที่จัดให้จะไม่มีส่วนประกอบของผักที่มี PEITC ได้แก่ คะน้า กะหล่ำปลี บิทรูท บร็อคโคลี่ ผักสลัดน้ำ (watercress) หัวไชเท้า ผักชี หัวหอมใหญ่ หอมแดง และวาซาบิ

4.2.4 อาสาสมัครจะพักอยู่ที่ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ ชั้น 4 อาคาร 80 ปี เภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จนถึงเวลาเก็บตัวอย่างเลือดชั่วโมงที่ 12 หลังรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนา หลังจากนั้นอาสาสมัครจะกลับไปพักที่บ้านและกลับมาอีกครั้งในวันรุ่งขึ้นเพื่อเก็บตัวอย่างเลือดชั่วโมงที่ 24 โดยอาสาสมัครจะได้รับการแนะนำให้บันทึกอาหารหรือยาที่รับประทานระหว่างที่พักอยู่ที่บ้านในสมุดประจำตัว

4.2.5 นำตัวอย่างเลือดที่ได้ไปปั่นแยกพลาสมาด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 1000 g อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส นาน 10 นาที และเก็บส่วนพลาสมาแยกใส่หลอดทดลอง และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส

4.2.6 นำตัวอย่างพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ มาวิเคราะห์หาความเข้มข้นของสาร PEITC ด้วยวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) – UV (ดังแสดงในภาคผนวก ง)

4.2.7 นำข้อมูลความเข้มข้นของสาร PEITC ที่ได้มาวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสาร PEITC กับเวลา โดยใช้โปรแกรม Winnonlin[®] version 6.3 (Certara USA Inc., St. Louis, MO)

4.3 ช่วงดำเนินการวิจัยระยะที่ 2 : multiple doses

4.3.1 หลังจากผู้เข้าร่วมการวิจัยเข้าร่วมการวิจัยระยะที่ 1 แล้ว จะได้รับการแนะนำการปฏิบัติตัวและเข้าร่วมการวิจัยในระยะที่ 2 โดยมีได้เว้นระยะห่าง ดังนี้

- ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะต้องรับประทาน PEITC 40 มิลลิกรัมในเจลลี่โกชนา วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้าให้หมดภายในครั้งเดียว ติดต่อกันอีก 4 วัน และบันทึกเวลาการรับประทานลงในสมุด

บันทึกประจำวันทุกวัน โดยในวันสุดท้ายของการศึกษา อาสาสมัครจะมารับประทาน PEITC ในเจลลี่ โภชนาที่สถานที่ทำการวิจัย

- ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะต้องรับประทานผักตามรายการในเกณฑ์การคัดออกที่ระบุไว้ และจดบันทึกชนิดของอาหารที่รับประทานตลอดช่วงเวลาการดำเนินการวิจัย จนเสร็จสิ้น

- ผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะต้องรับประทานยาพาราเซตามอล และคลอโซซาโซน (chlorzoxazone) ตลอดช่วงเวลาการดำเนินการวิจัย จนเสร็จสิ้น

- ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะต้องมาเจาะเลือดในวันและเวลาที่กำหนด (ในวันที่ 5 ของการรับประทาน PEITC ในเจลลี่โภชนา)

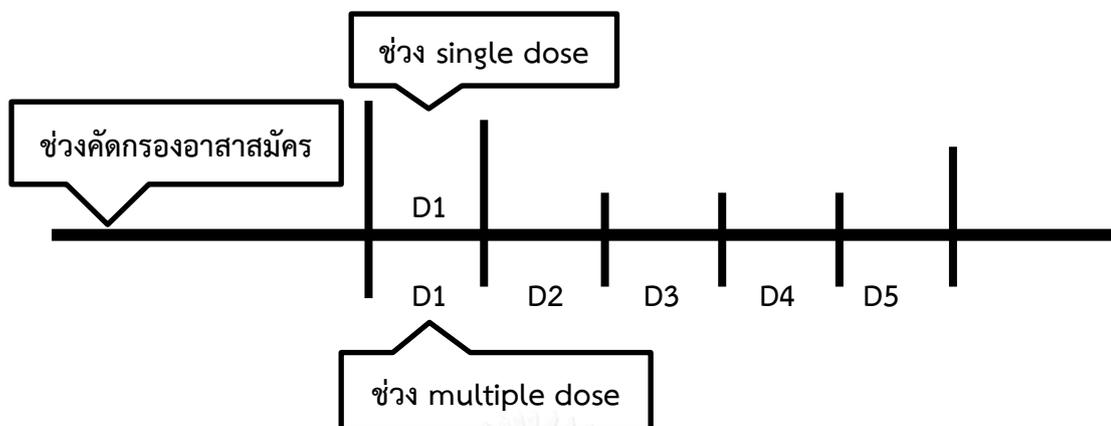
4.3.2 เก็บตัวอย่างเลือดครั้งละ 5 มิลลิลิตร ที่เวลาตามระบุข้างต้น หลังจากที่ได้รับประทาน PEITC 40 มิลลิกรัมในเจลลี่โภชนา

4.3.3 นำตัวอย่างเลือดที่ได้ไปปั่นแยกพลาสมาด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยง ที่ความเร็ว 1000 g อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส นาน 10 นาที และเก็บส่วนพลาสมาแยกใส่หลอดทดลอง และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส

4.3.4 นำตัวอย่างพลาสมาที่เวลาต่างๆ มาวิเคราะห์หาความเข้มข้นของสาร PEITC ด้วยวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) – UV

4.3.5 นำข้อมูลความเข้มข้นของสาร PEITC ที่ได้มาวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยใช้โปรแกรม Winnonlin[®] version 6.3 (Certara USA Inc., St. Louis, MO) รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

แผนภาพแสดงขั้นตอนดำเนินการวิจัย



หมายเหตุ D หมายถึง วันที่ให้รับประทาน PEITC ในเจลลี่โภชนา

ตัวแปรที่ต้องการวัดในการวิจัย

1. ระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่สูงที่สุด (C_{max})
2. เวลาที่มีระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่สูงที่สุด (T_{max})
3. เวลาสุดท้ายที่นำระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา มาศึกษาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (T_{last})
4. พื้นที่ใต้เส้นโค้งที่เกิดจากความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา และเวลา (AUC_{0-last} , คำนวณถึง T_{last})
5. พื้นที่ใต้เส้นโค้งที่เกิดจากความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา และเวลา ($AUC_{0-\infty}$, คำนวณถึงที่เวลานั้นต์)
6. ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา ($T_{1/2}$)
7. ปริมาตรของการกระจายสาร (Vd/F)
8. อัตราการกำจัดสาร (Cl/F)
9. ค่าความเข้มข้นเฉลี่ยของ PEITC ในพลาสมาที่สถานะคงตัว (steady state) ; C_{ssav}
10. ดัชนีแสดงการสะสมของ PEITC ที่ steady state (Accumulation Index)

หมายเหตุ F คือ ค่าชีวประสิทธิผลของ PEITC ในเจลลี่โภชนา

5. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

งานวิจัยนี้ศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยปฏิบัติตามหลักจริยธรรมและหลักการทำวิจัยของ ICH GCP guideline ซึ่งผู้วิจัยตระหนักถึงสิทธิของอาสาสมัครในการเข้าร่วมการวิจัยหรือปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัย โดยก่อนคัดอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัยจะมีการอธิบายให้อาสาสมัครเข้าใจถึงเหตุผลของการวิจัย ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ รายละเอียดของโครงการวิจัย อาสาสมัครจะได้รับข้อมูลที่เกี่ยวกับการวิจัยที่ถูกต้อง เพียงพอ ไม่ปิดบังข้อมูล และได้รับเอกสารกลับไปทำความเข้าใจเกี่ยวกับการวิจัย ก่อนตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัย เมื่ออาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมการวิจัย อาสาสมัครสามารถถอนตัวออกจากการศึกษาได้ตลอดเวลา ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลของอาสาสมัครเป็นความลับ

โครงการวิจัยผ่านรับรองการพิจารณาและเห็นชอบโดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมของคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และได้รับเอกสารรับรองจริยธรรมในงานวิจัยหมายเลข 13-33-023 (ภาคผนวก ง)

6. การวิเคราะห์ข้อมูลในงานวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

สำหรับข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้รับประทานแบบ single dose และ multiple dose วิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) โดยแสดงผลในรูปแบบค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ($\text{mean} \pm \text{SD}$)

สำหรับความแตกต่างของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้รับประทานแบบ single dose และ multiple dose วิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงอนุมาน (inferential statistic) ได้แก่ Wilcoxon-signed rank test โดยหากค่า P-value น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Winnonlin[®] version 6.3 (Certara USA Inc., St. Louis, MO) โดยวิธีในการคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ดังแสดงไว้ในคำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย (หน้าที่ 3)

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการวิจัยประกอบด้วยข้อมูล 4 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครในงานวิจัย

ส่วนที่ 2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โภชนาหลังได้รับแบบ single dose

ส่วนที่ 3 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โภชนาหลังได้รับแบบ multiple dose

ส่วนที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์จากการรับประทาน PEITC ในเจลลี่โภชนา

1. ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร

อาสาสมัครผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้างานวิจัย 12 คน (เพศชาย 6 คน และเพศหญิง 6 คน) อาสาสมัครทั้งหมดมีผลการตรวจร่างกาย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังแสดงในตารางที่ 2

อาสาสมัครสามารถเข้าร่วมงานวิจัยจนเสร็จสมบูรณ์ 10 คน และมีอาสาสมัคร 2 คน (เพศชาย 1 คน และเพศหญิง 1 คน) ไม่สามารถเข้าร่วมงานวิจัยจนเสร็จสิ้นได้ เนื่องจากอาสาสมัครทั้ง 2 คนรู้สึกว่ามีปริมาณของเจลลี่โภชนา 400 g ที่กำหนดให้รับประทานนั้นมากเกินไปสำหรับการรับประทานเป็นมื้อเช้า และไม่ชอบในรสชาติของเจลลี่โภชนาที่เป็นรสมะม่วง จึงไม่สามารถรับประทาน PEITC ในเจลลี่โภชนาได้ครบตามปริมาณที่กำหนด

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร 12 คน

Parameters	Mean \pm SD
อายุ (ปี)	31.5 \pm 7.3
น้ำหนัก (kg)	53.0 \pm 6.3
ส่วนสูง (m)	1.62 \pm 0.07
ดัชนีมวลกาย (kg/m^2)	20.08 \pm 1.42
Renal Function Test (Normal value)	
- BUN (8-20 mg/dL)	11.25 \pm 2.99
- Serum creatinine (0.6-1.2 mg/dL)	0.74 \pm 0.14
Liver Function Test (Normal value)	
- Albumin (3.4-4.8 g/dL)	4.41 \pm 0.12
- AST (0-35 U/L)	22.42 \pm 8.6
- ALT (0-35 U/L)	23.08 \pm 17.18
- Alkaline Phosphatase (30-120 U/L)	52.75 \pm 16.00
- Total Bilirubin (0.1-1.0 mg/dL)	0.86 \pm 0.29
Lipid profile (Normal value)	
- Cholesterol (50-200 mg/dL)	188.83 \pm 22.28
- Triglyceride; TG (50-200 mg/dL)	78.50 \pm 27.87
- Low Density Lipoprotein; LDL (<130 mg/dL)	112.86 \pm 14.92
- High Density Lipoprotein; HDL (>50 mg/dL)	63.99 \pm 8.70
FBS (Normal value 90-120 mg/dL)	91.67 \pm 5.25
Complete Blood Count (Normal value)	
- White Blood Count ($4.5-10 \times 10^3/\mu\text{L}$)	6.89 \pm 1.59
- Red Blood Cell Count ($4.2-5.5 \times 10^6/\mu\text{L}$)	4.99 \pm 0.79
- Hemoglobin (12-16 g/dL)	13.81 \pm 1.07
- Hematocrit (37-47 %)	42.04 \pm 2.93
- Platelet Count ($140-400 \times 10^3/\mu\text{L}$)	228.17 \pm 44.13

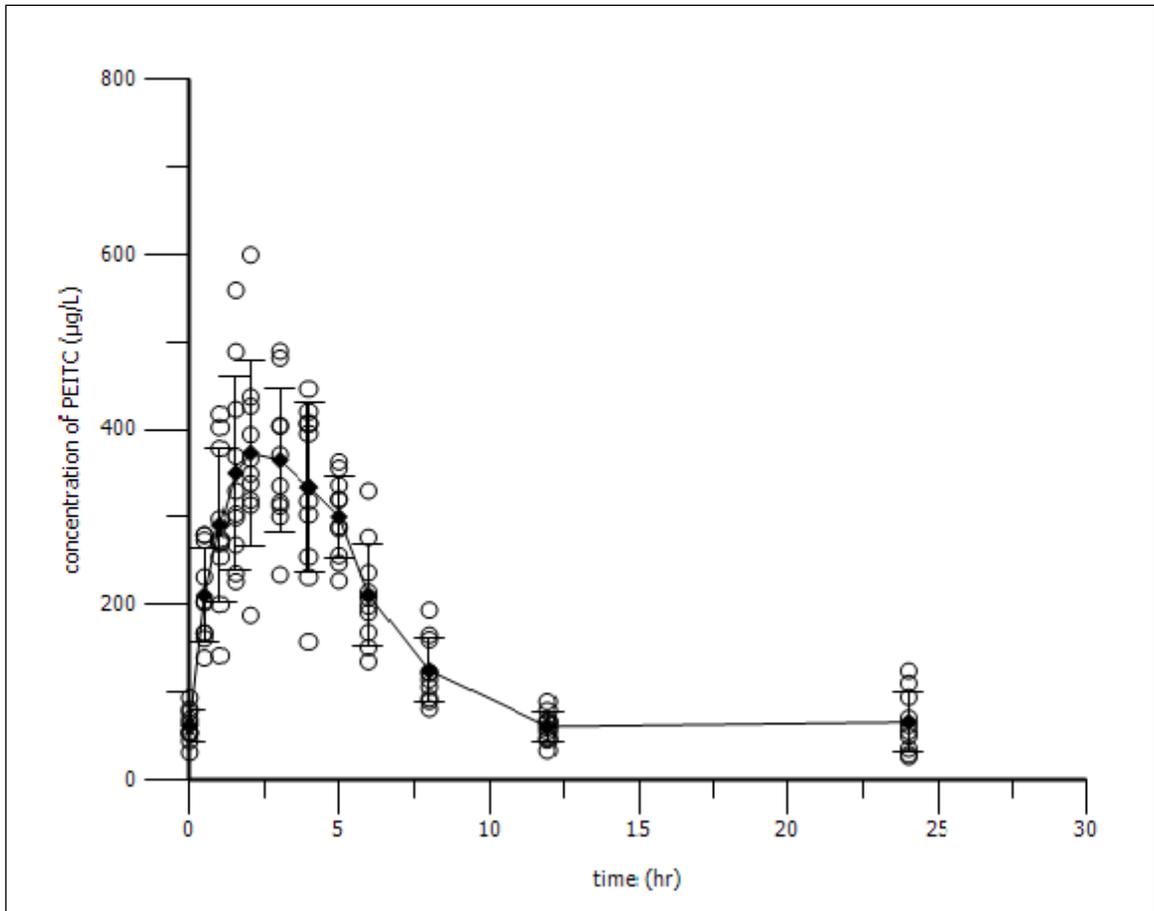
2. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โกชนาหลังรับประทานแบบ single dose

หลังรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลี่โกชนา 400 g และวัดระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาก่อนรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนา (ชั่วโมงที่ 0) จนถึงชั่วโมงที่ 24 หลังรับประทานแบบ single dose ของอาสาสมัคร 10 คน ได้ค่าดังแสดงในตารางที่ 3 และกราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาหลังได้รับแบบ single dose ที่เวลาต่างๆ ดังแสดงในรูปที่ 4

ตารางที่ 3 ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของ PEITC ในพลาสมา ณ เวลาต่างๆ หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลี่โกชนาแบบ single dose

เวลาหลังรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนา (ชั่วโมง)	จำนวนตัวอย่าง	ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของ PEITC ($\mu\text{g/L}$) (Mean \pm SD)
0	10	61.76 \pm 18.59
ก่อนรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนา		
0.5	10	210.40 \pm 53.09
1	10	290.80 \pm 87.66
1.5	10	350.26 \pm 110.15
2	10	373.23 \pm 106.16
3	10	364.94 \pm 81.37
4	10	333.95 \pm 96.49
5	10	300.10 \pm 46.59
6	10	210.65 \pm 58.70
8	10	124.42 \pm 36.92
12	10	60.41 \pm 16.49
24	10	65.39 \pm 34.04

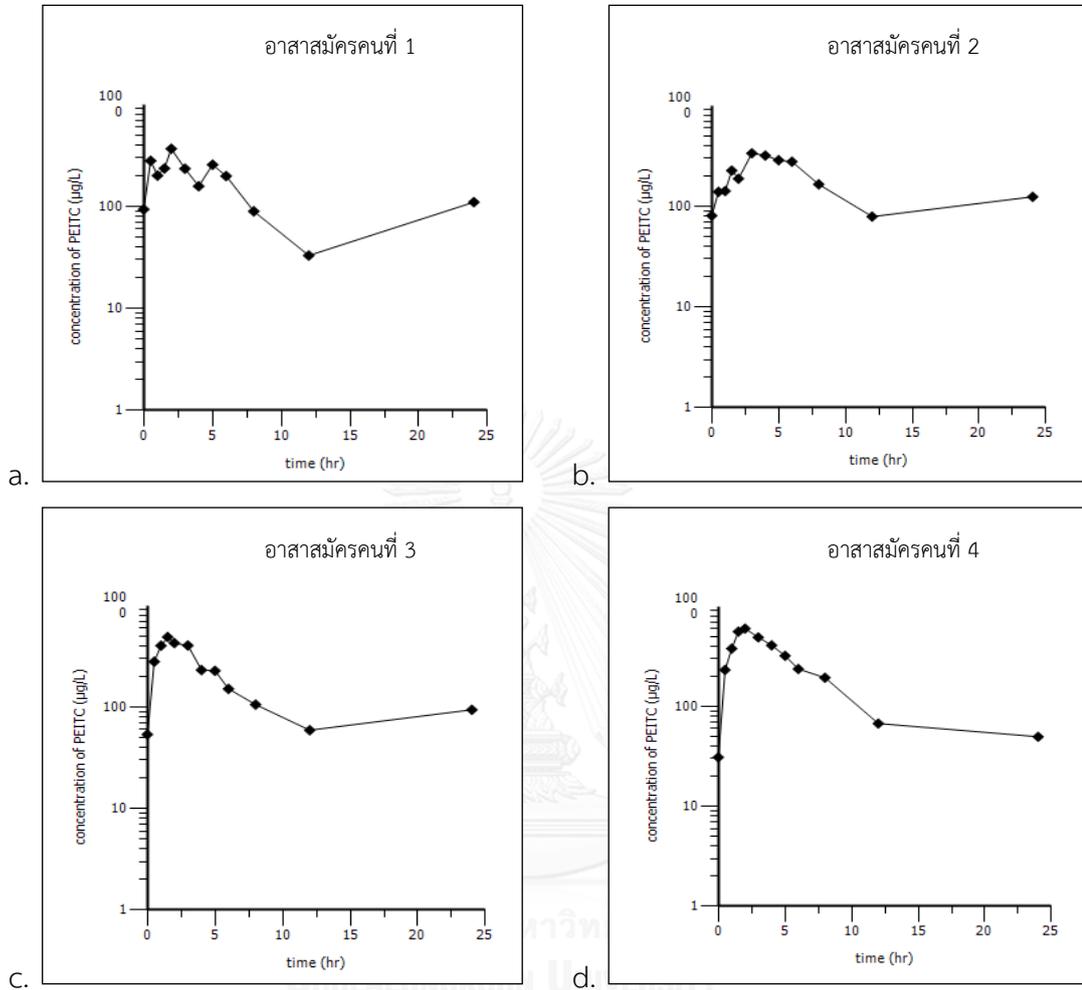
รูปที่ 4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา กับเวลา หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโภชนาแบบ single dose ในอาสาสมัคร 10 คน



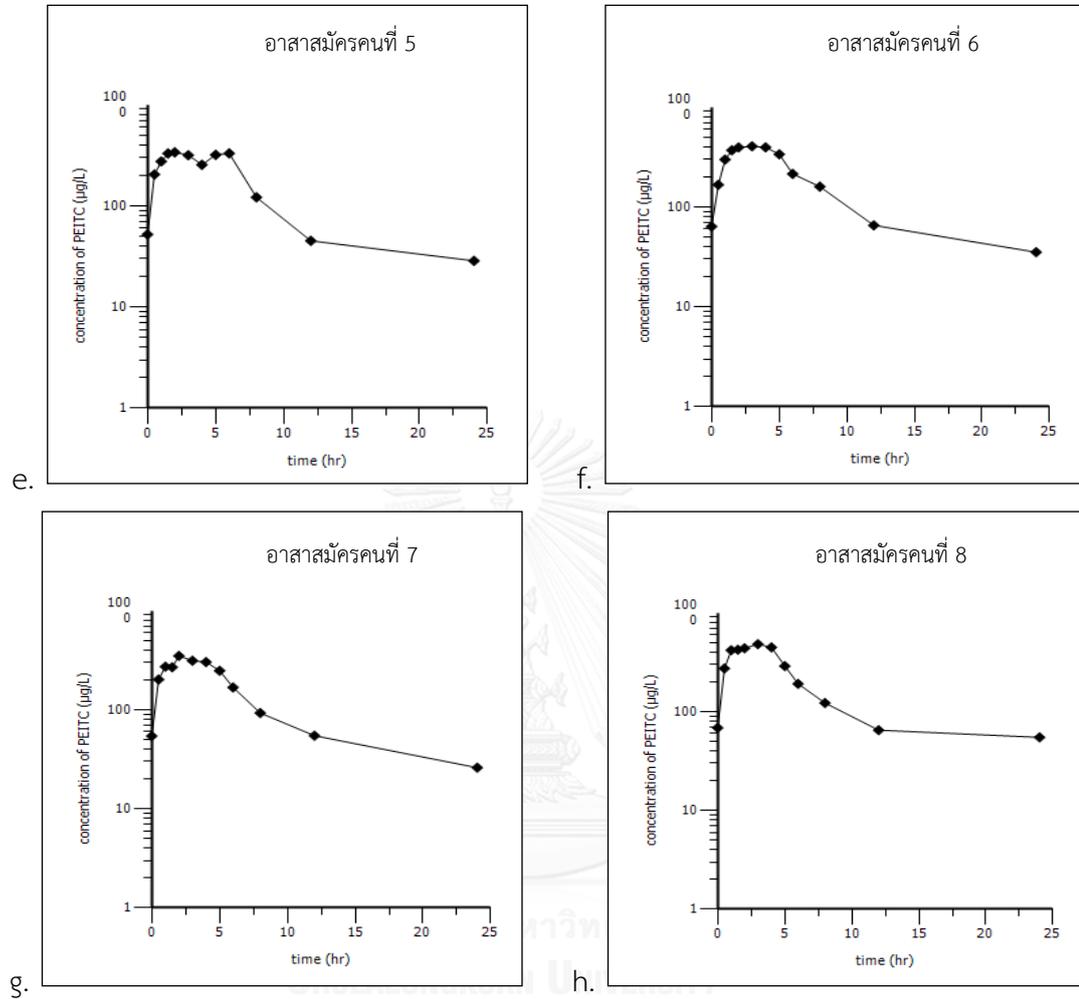
- หมายเหตุ
- ◆ หมายถึง ค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้น PEITC ในพลาสมาของอาสาสมัคร 10 คน
 - หมายถึง ระดับความเข้มข้น PEITC ในพลาสมาของอาสาสมัครแต่ละคน
 - I หมายถึง ช่วง \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ($\pm 1SD$)

จากรูปที่ 4 พบว่า PEITC มีการดูดซึมที่รวดเร็ว โดยเวลาที่มีระดับ PEITC สูงสุดในพลาสมา (T_{max}) เฉลี่ยเท่ากับ 2.65 ชั่วโมง (พิสัย 1.50-4.01 ชั่วโมง) และหลังจากชั่วโมงที่ 12 ของการรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนา พบว่าค่าความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาค่อนข้างคงที่ และใกล้เคียงค่าความเข้มข้นที่ชั่วโมงที่ 0 ก่อนรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนา โดยค่าเฉลี่ยความเข้มข้นเริ่มต้น (baseline concentration) ของ PEITC ในอาสาสมัครทั้ง 10 ราย ก่อนรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนา (mean \pm SD) เท่ากับ $61.76 \pm 18.59 \mu\text{g/L}$ (พิสัย 30.89-93.55 $\mu\text{g/L}$)

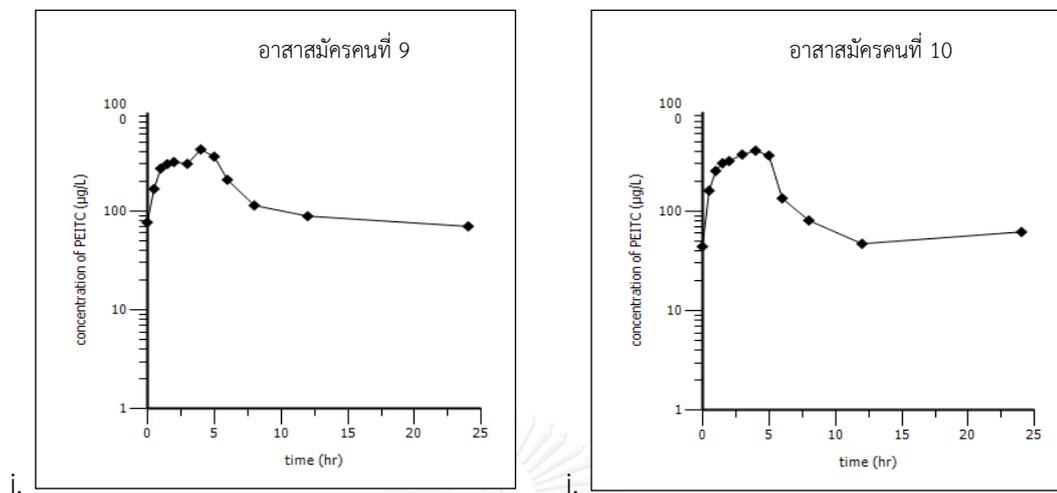
รูปที่ 5 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมากับเวลา หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโภชนาแบบ single dose ในอาสาสมัครแต่ละราย



รูปที่ 5 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมากับเวลา หลังจาก
รับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโภชนาแบบ single dose ในอาสาสมัครแต่ละราย (ต่อ)



รูปที่ 5 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา กับเวลา หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโภชนาแบบ single dose ในอาสาสมัครแต่ละราย (ต่อ)



หมายเหตุ ◆ หมายถึง ระดับความเข้มข้น PEITC ในพลาสมาของอาสาสมัคร

จากกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา กับเวลาของอาสาสมัครคนที่ 1, 2, 3 และ 10 พบว่าระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่ชั่วโมงที่ 24 มีค่าสูงกว่าชั่วโมงที่ 12 ซึ่งอาจเป็นผลมาจากอาหารที่อาสาสมัครรับประทานขณะกลับไปพักที่บ้าน โดยชนิดของอาหารที่อาสาสมัครคนที่ 1 รับประทานในช่วงเวลาดังกล่าว ได้แก่ มันเทศหนึ่ง ถั่วหนึ่ง ฟักทองหนึ่ง และอาสาสมัครคนที่ 10 รับประทานราดหน้าที่ไม่ใส่ผัก แต่ทั้งนี้อาสาสมัครคนที่ 2 และ 3 ไม่ได้รับประทานอาหารใดๆ หลังจากชั่วโมงที่ 12 ที่กลับไปพักที่บ้าน

เมื่อนำค่าเฉลี่ยความเข้มข้นเริ่มต้น (baseline concentration) มาหักลบออกจากค่าความเข้มข้นของ PEITC ณ เวลาต่างๆ จะได้ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัคร 10 คน และกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC หลังหักลบค่า baseline concentration ที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละราย ดังแสดงในตารางที่ 4 และรูปที่ 6

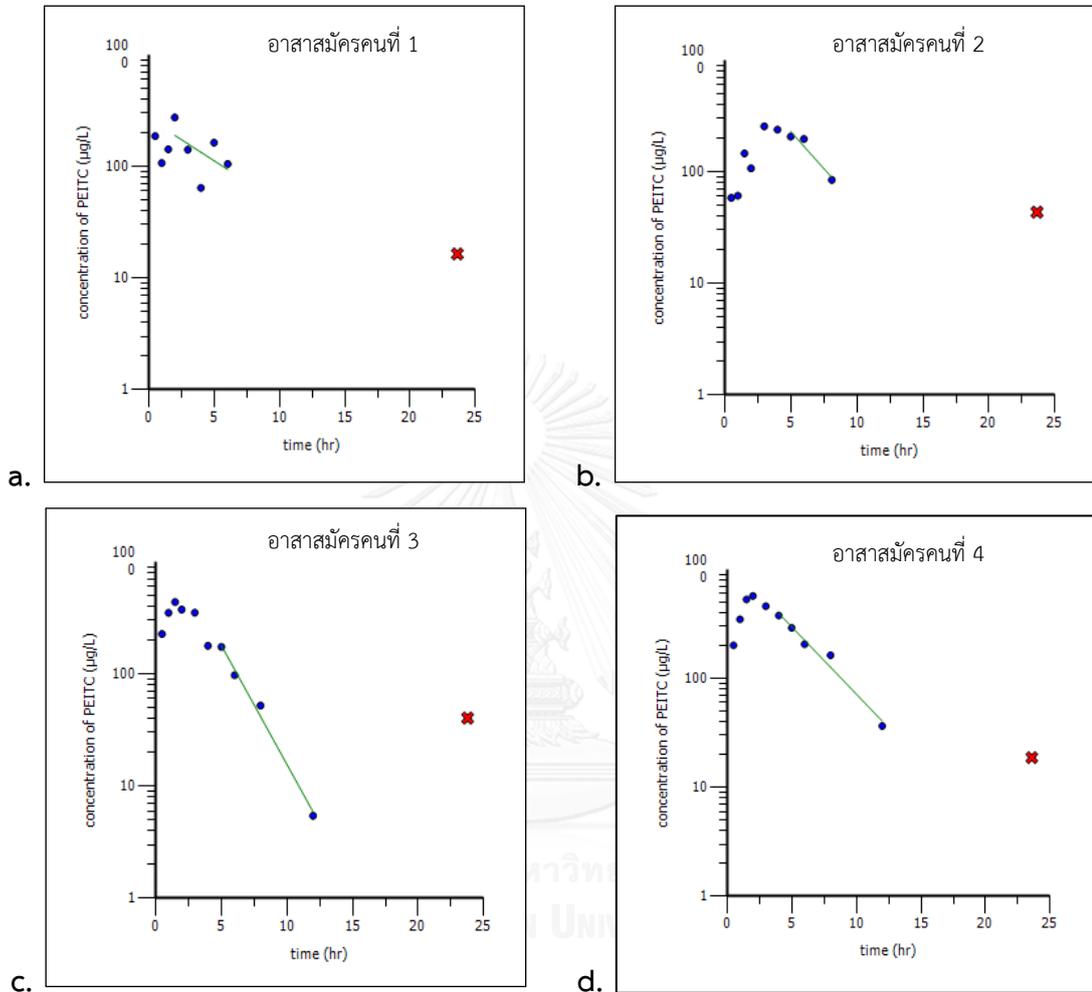
ตารางที่ 4 ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของ PEITC ในพลาสมา ณ เวลาต่างๆ หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโภชนาแบบ single dose หลังจากหักลบค่า baseline concentration

เวลาหลังรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนา (ชั่วโมง)	จำนวนตัวอย่าง	ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของ PEITC ($\mu\text{g/L}$) (Mean \pm SD)
0	10	0
ก่อนรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนา		
0.5	10	148.64 \pm 55.60
1	10	229.04 \pm 98.81
1.5	10	288.50 \pm 123.20
2	10	311.47 \pm 117.72
3	10	303.18 \pm 93.76
4	10	272.19 \pm 104.20
5	10	238.34 \pm 53.91
6	10	148.89 \pm 59.95
8	9*	70.06 \pm 40.65
12	6*	9.91 \pm 13.65
24	0*	0.00

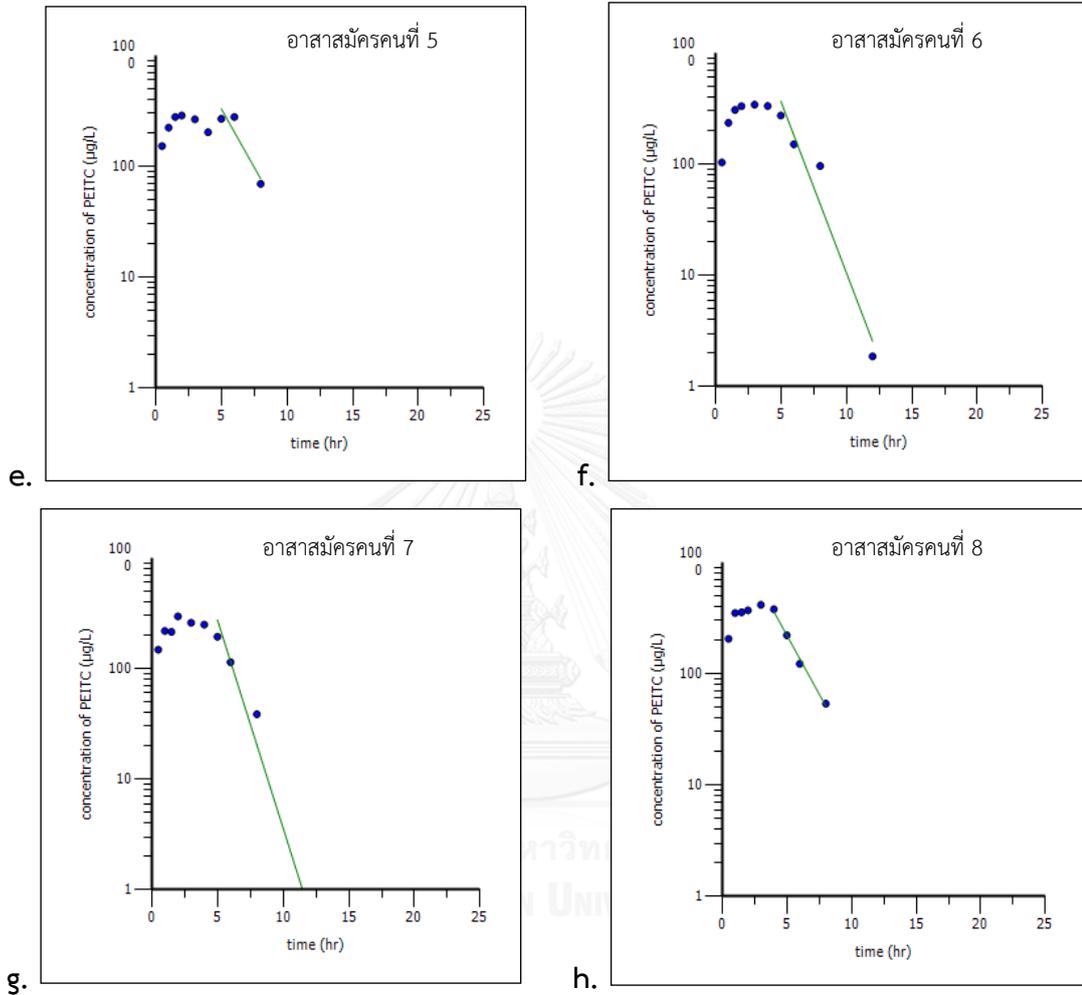
หมายเหตุ

* จำนวนตัวอย่างที่มีค่าความเข้มข้นของ PEITC หลังหักลบค่า baseline concentration แล้วมีค่ามากกว่า 0 $\mu\text{g/L}$ ที่นำมาวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

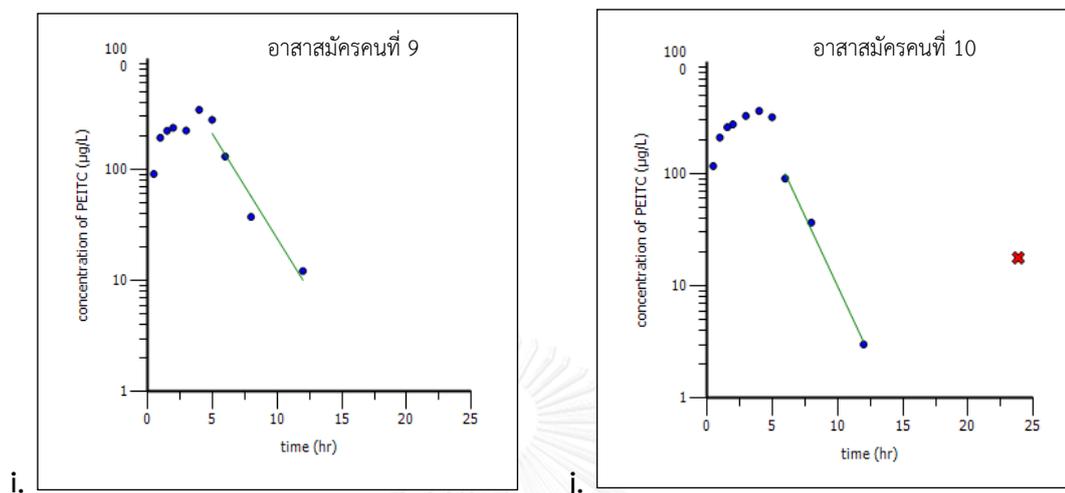
รูปที่ 6 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมากับเวลา หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโภชนาแบบ single dose ในอาสาสมัครแต่ละราย หลังจากหักลบค่า baseline concentration



รูปที่ 6 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมากับเวลา หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโภชนาแบบ single dose ในอาสาสมัครแต่ละราย หลังจากหักลบค่า baseline concentration (ต่อ)



รูปที่ 6 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา กับเวลา หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโภชนาแบบ single dose ในอาสาสมัครแต่ละราย หลังจากหักลบค่า baseline concentration (ต่อ)



หมายเหตุ

- หมายถึง ระดับความเข้มข้น PEITC ในพลาสมาของอาสาสมัครแต่ละราย
- ✗ หมายถึง ระดับความเข้มข้น PEITC ในพลาสมาที่ไม่ได้นำมาคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์
- หมายถึง ช่วงระดับความเข้มข้น PEITC ในพลาสมาที่นำมาคำนวณค่าครึ่งชีวิตของกาซจัตยา ($T_{1/2}$)

ทั้งนี้จากรูปที่ 6 พบว่ามีอาสาสมัคร 5 คน ได้แก่ อาสาสมัครคนที่ 1-4 และคนที่ 10 ที่มีค่าความเข้มข้นของ PEITC ที่ชั่วโมงที่ 24 คงเหลืออยู่หลังจากที่หักลบค่า baseline concentration แล้ว ซึ่งค่าความเข้มข้นที่เหลือดังกล่าวจะถูกตัดออก มิได้นำมาคำนวณค่าครึ่งชีวิตในการขจัดยา

เมื่อนำข้อมูลระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่หักลบค่า baseline concentration ในตารางที่ 4 มาวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ จะได้ค่าดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC 40 mg ในเจลลี่โกชนา หลังรับประทานแบบ single dose

PK Parameters	Mean±SD	Range
C _{max} (µg/L)	357.36 ± 94.82	254.73 - 568.79
T _{max} (hr)	2.65 ± 0.89	1.50 - 4.01
T _{last} (hr)	10.22 ± 2.37	6.05 - 12.00
AUC _{0-last} (µg/L · hr)	1755.07 ± 546.83	848.62 - 2958.82
AUC _{0-∞} (µg/L · hr)	1885.69 ± 474.23	1448.73 - 3086.97
T _{1/2} (hr)	1.75 ± 0.93	0.80 - 3.97
Vd/F (L)	56.88 ± 38.75	27.70 - 158.05
Vd/F (L/kg)	1.13 ± 0.91	0.48 - 3.51
CL/F (L/hr)	22.16 ± 4.31	12.96- 27.61

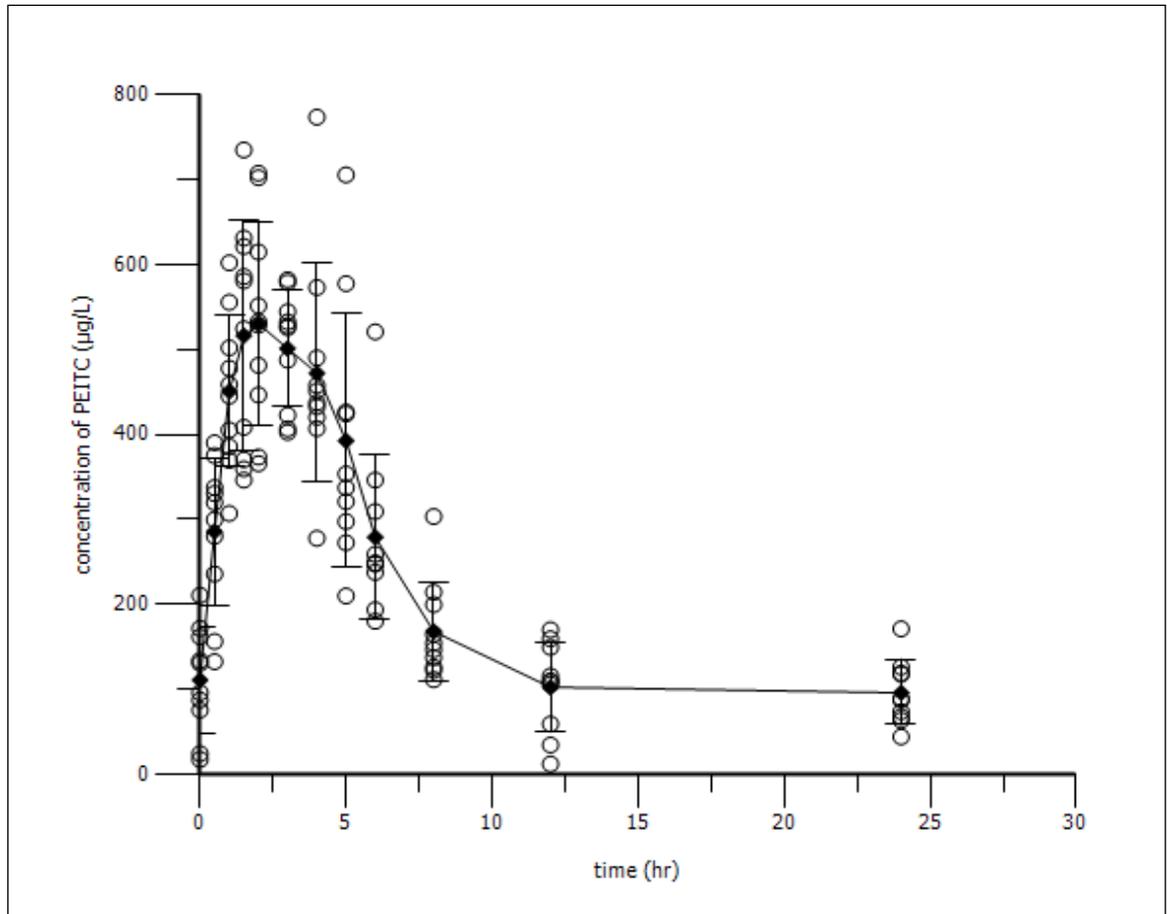
3. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โกชนาหลังรับประทานแบบ multiple dose

เมื่ออาสาสมัครรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลี่โกชนา 400 g วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 5 วัน อาสาสมัครจะได้รับการเจาะเลือดที่เวลาต่างๆ ในวันที่ 5 ที่เวลา 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนา และนำตัวอย่างเลือดไปวิเคราะห์พบว่าปริมาณ PEITC ณ เวลาต่างๆ ในอาสาสมัคร 10 คน ดังแสดงตารางที่ 6 และรูปที่ 7

ตารางที่ 6 ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของ PEITC ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโภชนาแบบ multiple dose

เวลาหลังรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนา (ชั่วโมง)	จำนวนตัวอย่าง	ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของ PEITC ($\mu\text{g/L}$) (Mean \pm SD)
0	10	110.59 \pm 62.82
ก่อนรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนา		
0.5	10	285.62 \pm 86.81
1	10	450.88 \pm 88.84
1.5	10	516.34 \pm 136.56
2	10	530.49 \pm 120.18
3	10	501.14 \pm 68.18
4	10	472.05 \pm 129.02
5	10	392.47 \pm 149.54
6	10	278.92 \pm 97.83
8	10	167.77 \pm 57.91
12	10	102.18 \pm 52.76
24	10	95.24 \pm 37.68

รูปที่ 7 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา กับเวลา หลังจาก
รับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโภชนาแบบ multiple dose ในอาสาสมัคร 10 คน



- หมายเหตุ
- ◆ หมายถึง ค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้น PEITC ในพลาสมาของอาสาสมัคร 10 คน
 - หมายถึง ระดับความเข้มข้น PEITC ในพลาสมาของอาสาสมัครแต่ละคน
 - I หมายถึง ช่วง \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ($\pm 1SD$)

จากรูปที่ 7 พบว่า ก่อนการรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนาแบบ multiple dose ในวันที่ 5 อาสาสมัครส่วนใหญ่มีค่าความเข้มข้นที่ชั่วโมงที่ 0 สูงกว่าค่า baseline concentration โดยที่เวลาดังกล่าวมีระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของ PEITC เท่ากับ $110.59 \pm 62.82 \mu\text{g/L}$ (พิสัย 17.01-210.40 $\mu\text{g/L}$) นอกจากนี้หลังจากชั่วโมงที่ 12 เป็นต้นไป พบว่าระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาค่อนข้างคงที่ ซึ่งมีลักษณะใกล้เคียงกับการรับประทานแบบ single dose

เมื่อนำค่าความเข้มข้นเริ่มต้น (baseline concentration) ในวันที่ 1 มาหักลบค่าความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ หลังรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนาแบบ multiple dose จะได้ค่าความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ หลังรับประทาน PEITC

ในเจลลีโกชานาแบบ multiple dose ของอาสาสมัคร 10 คน ดังแสดงในตารางที่ 7 และกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา กับเวลาในอาสาสมัครแต่ละราย ดังแสดงในรูปที่ 8

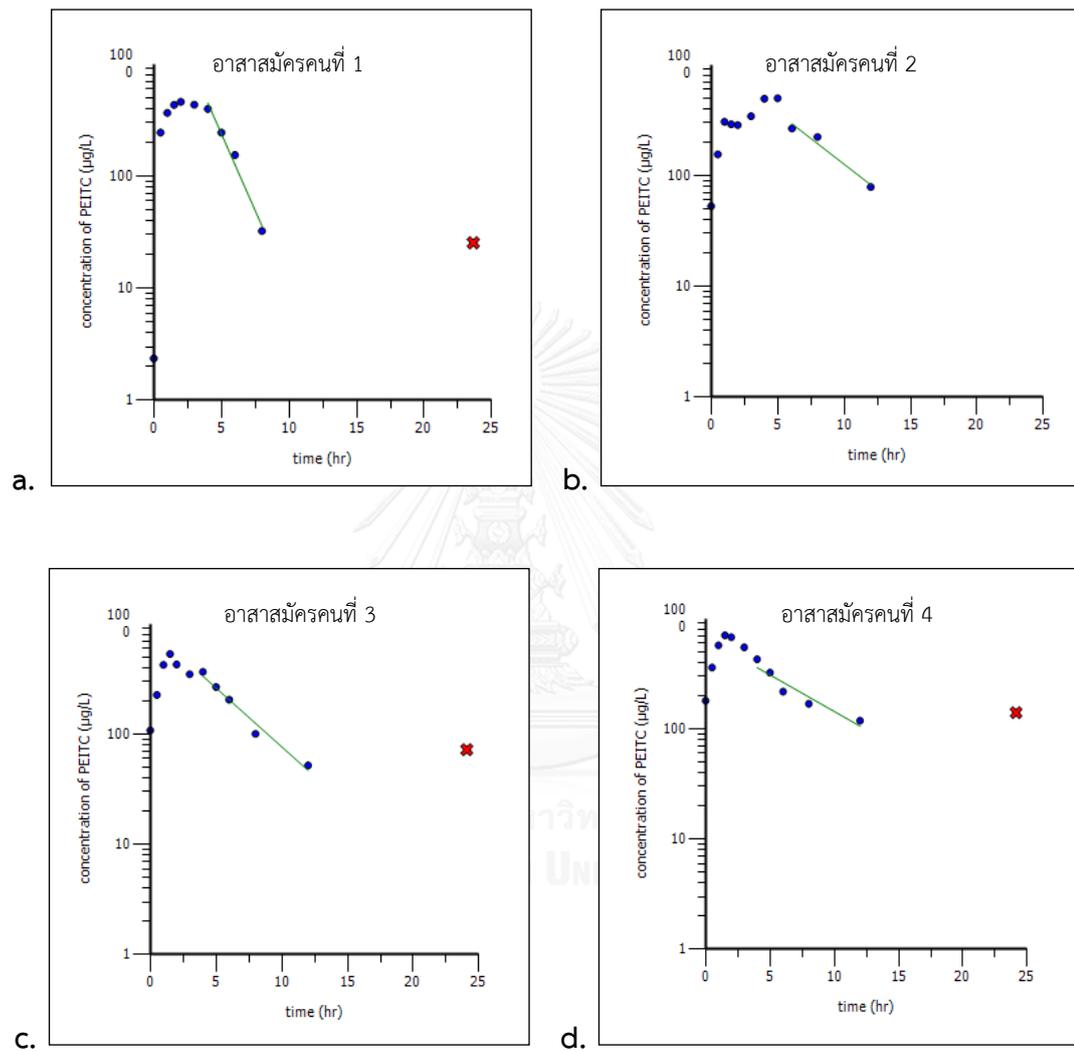
ตารางที่ 7 ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของ PEITC ในพลาสมา หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโกชานาแบบ multiple dose ณ เวลาต่างๆ หลังจากหักลบค่า baseline concentration

เวลาหลังรับประทาน PEITC ในเจลลีโกชานา (ชั่วโมง)	จำนวนตัวอย่าง	ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของ PEITC ($\mu\text{g/L}$) (Mean \pm SD)
0	10	56.84 \pm 60.80
ก่อนรับประทาน PEITC ในเจลลีโกชานา		
0.5	10	223.86 \pm 90.88
1	10	389.11 \pm 96.73
1.5	10	454.58 \pm 146.11
2	10	468.73 \pm 127.65
3	10	439.38 \pm 73.03
4	10	410.29 \pm 123.73
5	10	330.71 \pm 145.66
6	10	217.16 \pm 95.06
8	10	106.01 \pm 58.56
12	7*	73.42 \pm 29.19
24	0*	0

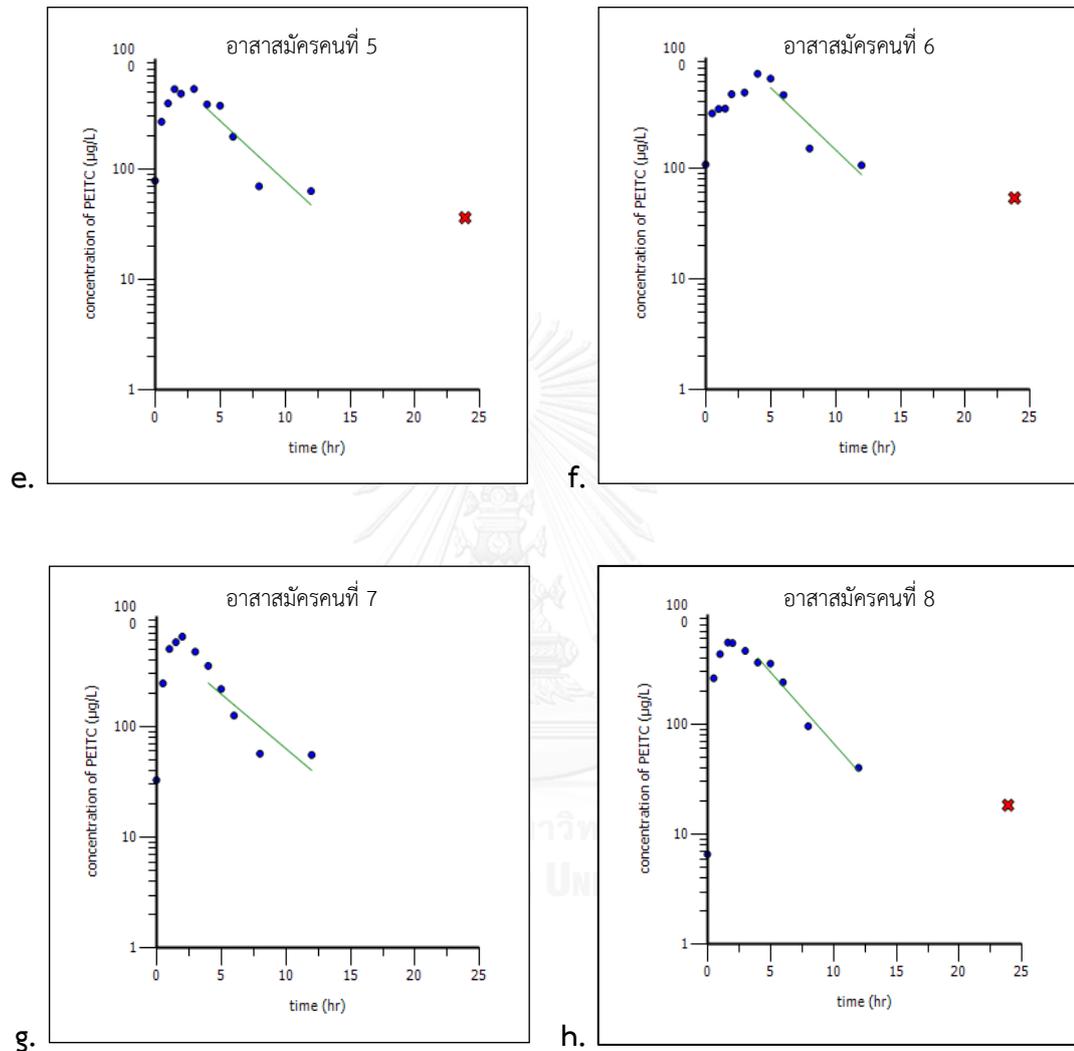
หมายเหตุ

* จำนวนตัวอย่างที่มีค่าความเข้มข้นของ PEITC หลังหักลบค่า baseline concentration แล้วมีค่ามากกว่า 0 $\mu\text{g/L}$ ที่นำมาวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

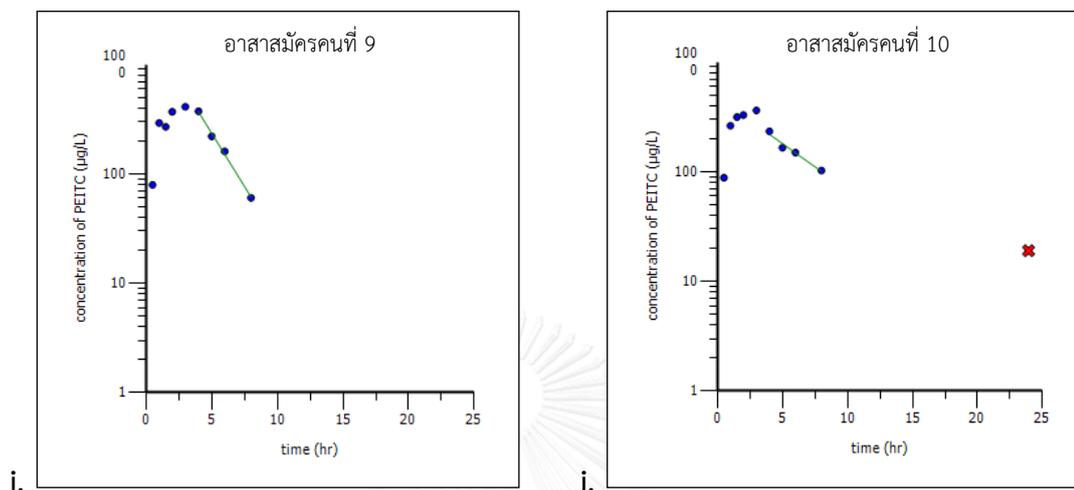
รูปที่ 8 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา กับเวลา หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโภชนาแบบ multiple dose ในอาสาสมัครแต่ละราย หลังจากหักลบค่า baseline concentration



รูปที่ 8 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมากับความเข้มข้นของ PEITC ในเซลล์โลหิตวิทยาแบบ multiple dose ในอาสาสมัครแต่ละราย หลังจากหักลบค่า baseline concentration (ต่อ)



รูปที่ 8 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา กับเวลา หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโภชนาแบบ multiple dose อาสาสมัครแต่ละราย หลังจากหักลบค่า baseline concentration (ต่อ)



หมายเหตุ

- หมายถึง ระดับความเข้มข้น PEITC ในพลาสมาของอาสาสมัครแต่ละคน
- ✗ หมายถึง ระดับความเข้มข้น PEITC ในพลาสมาที่ไม่ได้นำมาคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์
- หมายถึง ช่วงระดับความเข้มข้น PEITC ในพลาสมาที่นำมาคำนวณค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา ($T_{1/2}$)

รูปที่ 8 เป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา กับเวลา ในอาสาสมัครแต่ละราย หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลีโภชนา 400 g แบบ multiple dose หลังจากหักลบค่า baseline concentration แล้ว พบว่ามีอาสาสมัคร 2 คน ได้แก่ อาสาสมัครคนที่ 9 และ 10 ที่มีระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่ชั่วโมงที่ 0 ก่อนรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนาวันที่ 5 น้อยกว่าค่า baseline concentration ซึ่งผู้วิจัยถือว่าความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่เวลาดังกล่าวของอาสาสมัครคนที่ 9 และ 10 เท่ากับ 0 µg/L

เมื่อนำข้อมูลระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา ณ เวลาต่างๆ ในตารางที่ 7 มาวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ จะได้ค่าดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC 40 mg ในเจลลี่โภชนา หลังรับประทานแบบ multiple dose

PK parameters	Mean \pm SD	Range
C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	540.72 \pm 117.75	362.49 - 710.35
T_{max} (hr)	2.66 \pm 1.17	1.50 - 5.00
T_{last} (hr)	10.80 \pm 1.93	8.00 - 12.00
AUC_{0-last} ($\mu\text{g/L} \cdot \text{hr}$)	2788.10 \pm 753.67	1667.93 - 4058.44
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/L} \cdot \text{hr}$)	3098.79 \pm 871.09	2039.68 - 4512.08
$T_{1/2}$ (hr)	2.76 \pm 0.97	1.10 - 4.53
Vd/F (L)	53.95 \pm 22.63	28.03 - 109.43
Vd/F (L/kg)	1.00 \pm 0.36	0.57 - 1.88
CL_{ss}/F (L/hr)	14.08 \pm 4.24	8.54 - 21.36
C_{ssav} ($\mu\text{g/L}$)	128.08 \pm 37.29	78.04 - 195.20
Accumulation Index	1.005 \pm 0.007	1.000 - 1.026

เมื่อนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โภชนาทั้งการรับประทานแบบ single dose และ multiple dose มาเปรียบเทียบและทดสอบความแตกต่างทางสถิติด้วยวิธี Wilcoxon signed-Rank test ดังแสดงในตารางที่ 9 พบว่า ค่า T_{max} , T_{last} , Vd/F, และ $T_{1/2}$ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ในขณะที่ค่า C_{max} , AUC_{0-last} , $AUC_{0-\infty}$ และ มีค่าเพิ่มสูงขึ้นและ และค่า CL/F มีค่าลดลง ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการให้รับประทานแบบ single dose ($p < 0.05$)

ตารางที่ 9 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC 40 mg ในเจลลี่โภชนา หลังรับประทานแบบ single dose และ multiple dose

PK Parameters	Single dose (mean \pm SD)	Multiple dose (mean \pm SD)	P-value
C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	357.36 \pm 94.82	540.72 \pm 117.75	0.01*
T_{max} (hr)	2.65 \pm 0.89	2.66 \pm 1.17	0.87
T_{last} (hr)	10.22 \pm 2.37	10.80 \pm 1.93	0.92
AUC_{0-last} ($\mu\text{g/L} \cdot \text{hr}$)	1755.07 \pm 546.83	2788.10 \pm 753.67	0.01*
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/L} \cdot \text{hr}$)	1885.69 \pm 474.23	3098.79 \pm 871.09	0.01*
$T_{1/2}$ (hr)	1.75 \pm 0.93	2.76 \pm 0.97	0.09
Vd/F (L)	56.88 \pm 38.75	53.95 \pm 22.63	0.56
Vd/F (L/kg)	1.13 \pm 0.91	1.00 \pm 0.36	
CL/F (L/hr)	22.16 \pm 4.31	14.08 \pm 4.24	0.01*
C_{ssav} ($\mu\text{g/L}$)	NA	128.08 \pm 37.29	NA
Accumulation Index	NA	1.005 \pm 0.007	NA

หมายเหตุ

* หมายถึง แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับแบบ single dose
($p < 0.05$, Wilcoxon signed-rank test)

NA หมายถึง ผู้วิจัยไม่ได้ทำการศึกษาพารามิเตอร์ดังกล่าว

4. อาการไม่พึงประสงค์จากการรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนา

ผลการตรวจร่างกายทางกายภาพโดยแพทย์ ได้แก่ ค่าความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และความผิดปกติของอวัยวะต่างๆ เช่น ผิวหนัง หู คอ จมูก ลำคอ ช่องท้อง เป็นต้น รวมทั้งผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นปกติทุกคน และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในอาสาสมัคร 10 คน หลังรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนาในวันที่ 5 มีค่าดังแสดงในตารางที่ 10 ซึ่งไม่พบการเปลี่ยนแปลงของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติแต่อย่างใด

จากข้อมูลที่อาสาสมัครทั้ง 10 ราย บันทึกในสมุดประจำตัว และให้สัมภาษณ์กับผู้วิจัย พบว่า หลังจากรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลี่โกชนา 400 g แบบ single dose มีอาสาสมัคร 3 ราย ที่มีอาการถ่ายเหลวในวันแรกเพียงวันเดียว อาการดังกล่าวไม่รุนแรง และสามารถหายเองได้โดยไม่ต้องได้รับการรักษาใดๆ และหลังจากรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนาแบบ multiple dose (ติดต่อกัน 5 วัน) มีอาสาสมัคร 1 ราย มีอาการท้องอืดตลอดระยะเวลา 5 วันของการรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนา และมีอาสาสมัคร 1 รายมีอาการคันยุบยิบตามลำตัวและขาโดยไม่มีผื่น (pruritus) ตลอดระยะเวลา 5 วันเช่นเดียวกัน ทั้งนี้อาการท้องอืด และอาการ pruritus ในอาสาสมัครทั้ง 2 คน ดังกล่าวไม่รุนแรง และหายไปเองเมื่อหยุดรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนาโดยไม่ได้รับการรักษาใดๆ

ตารางที่ 10 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัคร 10 คน หลังรับประทาน PEITC 40 mg ในเจल्लीโภชนาแบบ multiple dose

Parameters	ผลการตรวจที่วัดได้	
	ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย (mean ± SD)	หลังเข้าร่วมงานวิจัย (mean ± SD)
Renal Function Test (Normal value)		
- BUN (8-20 mg/dL)	11.40±3.27	13.00±3.43
- Serum creatinine (0.6-1.2 mg/dL)	0.74±0.14	0.73±0.18
Liver Function Test (Normal value)		
- AST (0-35 U/L)	21.60±8.90	21.60±7.79
- ALT (0-35 U/L)	20.00±11.37	22.10±11.89
- Alkaline Phosphatase (30-120 U/L)	52.30±17.49	67.00±15.17
- Total Bilirubin (0.1-1.0 mg/dL)	0.87±0.32	0.72±0.30
Albumin (Normal value 3.4-4.8 g/dL)	4.42±0.12	4.34±0.20
Lipid profile (Normal value)		
- Cholesterol (50-200 mg/dL)	187.00±24.01	194.30±26.54
- TG (50-200 mg/dL)	81.80±29.59	80.80±32.90
- LDL(<130 mg/dL)	110.37±15.17	121.07±18.77
- HDL (> 50mg/dL)	65.13±9.12	68.76±13.29
FBS (Normal value 90-120 mg/dL)	91.00±5.21	86.90±5.97
Complete Blood Count (Normal value)		
- White Blood Count (4.5-10 x 10 ³ /μL)	7.22±1.47	7.00±0.92
- Red Blood Cell Count (4.2-5.5 x 10 ⁶ /μL)	5.04±0.80	4.83±0.81
- Hemoglobin (12-16 g/dL)	13.86±1.07	13.22±1.43
- Hematocrit (37-47 %)	42.14±2.87	40.45±3.99
- Platelet Count (140-400 x 10 ³ /uL)	222.20±44.77	238.30±44.42

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

ฟีเนทิลไอโซไทโอไซยานเนต (Phenethyl Isothiocyanate ; PEITC) เป็นสารที่พบได้ในพืชตระกูล cruciferous โดยเฉพาะในผักสลัดน้ำ (watercress) และวาซาบิ จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลองเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ PEITC พบว่า สาร PEITC สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งและยับยั้งการดำเนินไปของโรคมะเร็งได้หลายชนิด เช่น มะเร็งช่องปาก เป็นต้น ปัจจุบันมูลนิธิทันตทันตกรรม หน่วยทันตกรรมพระราชทาน ในพระบรมราชูปถัมภ์ จึงได้มีการพัฒนาและวิจัยต่อยอด โดยนำสาร PEITC 40 mg มาผสมในเจลลี่โกชานา 400 g (0.01% w/w) เพื่อใช้สนับสนุนการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งช่องปาก แต่ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โกชานามาก่อน การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โกชานาเป็นครั้งแรกในมนุษย์ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC 40 mg ในเจลลี่โกชานา 400 g หลังการรับประทานแบบ single dose และแบบ multiple dose และติดตามความปลอดภัยและอาการไม่พึงประสงค์จากการรับประทานในขนาดดังกล่าว

การวิจัยนี้เก็บข้อมูลในอาสาสมัคร 10 คน เป็นชาย 5 คน และหญิง 5 คน มีอายุเฉลี่ย 31.5 ± 7.3 ปี ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย $20.08 \pm 1.42 \text{ kg/m}^2$ โดยก่อนเข้าร่วมงานวิจัย อาสาสมัครจะได้รับการแนะนำให้งดรับประทานผักและอาหารที่มีส่วนประกอบของ PEITC ได้แก่ ผักสลัดน้ำ (watercress) วาซาบิ กระเทียม กะหล่ำปลี บิทรูท บร็อคโคลี่ หัวไชเท้า ผักชี หัวหอมใหญ่ และหัวหอมแดง ติดต่อกันเป็นเวลา 3 วัน อย่างไรก็ตามแม้ว่าผู้วิจัยได้พยายามกำจัดปัจจัยภายนอกที่อาจรบกวนค่าความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาแล้ว เมื่อตรวจวัดระดับ PEITC ในพลาสมาที่เวลา 0 ชั่วโมง (ก่อนรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชานา) พบว่าระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของ PEITC ที่เวลา 0 ชั่วโมง (ก่อนรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชานา) เท่ากับ $61.76 \pm 18.59 \text{ }\mu\text{g/L}$ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Liebes และคณะ⁽¹⁷⁾ ที่วัดระดับ PEITC ที่เวลาเดียวกันได้เท่ากับ $56.48 \pm 27.42 \text{ }\mu\text{g/L}$ หลังจากให้อาสาสมัคร 17 คน งดรับประทานผักและอาหารที่มีส่วนประกอบของ PEITC ติดต่อกันเป็นเวลา 7 วัน ทั้งนี้ค่าครึ่งชีวิต ($T_{1/2}$) ของ PEITC ที่มีรายงานในการศึกษาก่อนหน้า คือ Liebes และคณะ⁽¹⁷⁾ ที่ศึกษาการให้รับประทาน PEITC 40 mg ในน้ำมันมะกอกในอาสาสมัคร 3 คน พบว่ามีค่า $T_{1/2}$ เท่ากับ 3.7 ชั่วโมง และการศึกษาของ Ji และคณะ⁽¹⁸⁾ ที่ศึกษาการให้รับประทานผัก watercress 100 g (เทียบเท่ากับ PEITC 25 mg) พบว่าค่า $T_{1/2}$ เท่ากับ 4.9 ชั่วโมง ดังนั้นการงดรับประทานผักและอาหารที่มีส่วนประกอบของ PEITC เป็นเวลา 3 วัน PEITC น่าจะถูกขจัดออกมากกว่า 90% ของขนาดที่รับเข้าสู่ร่างกาย อย่างไรก็ตาม Ji และคณะ⁽¹⁸⁾ พบว่าระดับ PEITC ใน

พลาสมาหลังจากให้อาสาสมัครงดผักและอาหารที่มีส่วนประกอบของ PEITC เป็นเวลา 3 วันมีค่าเท่ากับ 3.15 ± 2.33 $\mu\text{g/L}$ อาจเนื่องมาจากวิธีวิเคราะห์ปริมาณ PEITC ในเลือดที่แตกต่างกัน กล่าวคือ การวิจัยนี้ใช้วิธี High Performance Liquid Chromatography-UV (HPLC-UV) โดยอาศัยการวัดอนุพันธ์ของ PEITC จากการทำปฏิกิริยา cyclocondensation กับ 1,2-Benzenedithiol (BDT) ซึ่งจะวิเคราะห์สาร PEITC และสารประกอบที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงรูปสารของ PEITC (metabolites) เช่น PEITC-N-acetylcysteine เป็นต้น รวมทั้งสารในกลุ่ม Isothiocyanates อื่นๆ เช่น Sulforaphane อีกด้วย ดังนั้นค่าความเข้มข้นของ PEITC ในงานวิจัยนี้จึงเป็นค่าความเข้มข้นของ Isothiocyanates โดยรวม แตกต่างจากการศึกษาของ Ji และคณะ⁽¹⁸⁾ ที่ใช้วิธี liquid chromatography-tandem mass spectrometry โดยอาศัยการวัดอนุพันธ์ของ PEITC ที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาของ PEITC กับแอมโมเนีย ทั้งนี้สารที่เป็นเมทาบอลไลท์ของ PEITC หรือสารในกลุ่ม Isothiocyanates อื่นๆ ไม่สามารถเข้าทำปฏิกิริยาเช่นเดียวกันได้ จึงวิเคราะห์ได้ระดับ PEITC ในพลาสมาที่ต่ำกว่าในการศึกษาปัจจุบัน

จากการศึกษาการรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนาแบบ single dose พบว่าค่าความเข้มข้นของ PEITC ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 12 เป็นต้นไป มีแนวโน้มค่อนข้างคงที่และใกล้เคียงกับค่าความเข้มข้นชั่วโมงที่ 0 (baseline concentration) ซึ่งเมื่อนำค่า baseline concentration มาเปรียบเทียบกับค่าความเข้มข้นที่ชั่วโมงที่ 12 และ 24 หลังการรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนาแบบ single dose แล้ว พบว่าค่าความเข้มข้นของ PEITC ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.741$) และเมื่อเปรียบเทียบค่าความเข้มข้นที่ชั่วโมงที่ 0 ของวันที่ 1 (61.76 ± 18.59 $\mu\text{g/L}$) กับค่าความเข้มข้นที่ชั่วโมงที่ 0 ในวันที่ 5 (110.59 ± 62.82 $\mu\text{g/L}$) ของการรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนา พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ถึงแม้ว่าค่าความเข้มข้นที่เวลาดังกล่าวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เพื่อให้ได้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ถูกต้องและเหมาะสม ผู้วิจัยจึงถือว่าค่าความเข้มข้นของ PEITC ที่ชั่วโมงที่ 0 ก่อนรับประทาน PEITC ในเจลลีโภชนาในวันที่ 1 เป็นค่าพื้นฐาน (baseline concentration) ของอาสาสมัครแต่ละคน และสันนิษฐานว่าเป็นค่าคงที่ตลอดการศึกษา ผู้วิจัยจึงนำมาหักลบออกจากค่าความเข้มข้นของ PEITC ที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครทั้งในการให้รับประทานแบบ single dose และ multiple dose

ตารางที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์หลังรับประทานแบบ single dose กับการศึกษาก่อนหน้าของ Liebes และคณะ⁽¹⁷⁾ ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC 40 mg ในรูปแบบน้ำมันมะกอกในอาสาสมัคร 3 คน ซึ่งมีขนาดรับประทานของ PEITC และใช้วิธี HPLC-UV ในการวิเคราะห์ PEITC ในพลาสมาเหมือนกันกับการศึกษาปัจจุบัน ซึ่งในการศึกษา

ปัจจุบันพบว่า PEITC ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้รวดเร็ว สามารถตรวจพบระดับ PEITC สูงสุดในพลาสมาที่เวลาเฉลี่ย (T_{max}) เท่ากับ 2.65 ± 0.89 ชั่วโมง (พิสัย 1.50-4.01 ชั่วโมง) ทั้งนี้แตกต่างจากการศึกษาของ Liebes และคณะ⁽¹⁷⁾ ที่ตรวจพบความเข้มข้นของ PEITC สูงสุดในพลาสมาได้ช้ากว่า โดยพบว่าค่า T_{max} เฉลี่ยในอาสาสมัคร 3 คนหลังจากการรับประทาน PEITC 40 มิลลิกรัมในน้ำมันมะกอกเท่ากับ 4.6 ± 0.7 ชั่วโมง (พิสัย 3.1-5.5 ชั่วโมง) สำหรับค่าความเข้มข้นสูงสุดของ PEITC ในพลาสมา (C_{max}) และค่าพื้นที่ใต้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ที่เวลา T_{last} และที่เวลาอนันต์ (AUC_{0-last} , $AUC_{0-\infty}$) จากผลการวิจัยนี้พบว่าค่า C_{max} , AUC_{0-last} และ $AUC_{0-\infty}$ เท่ากับ 357.36 ± 94.82 $\mu\text{g/L}$, $1,755.07 \pm 546.83$ และ $1,855.69 \pm 474.23$ $\mu\text{g/L} \cdot \text{hr}$ ตามลำดับ ซึ่งมีค่ามากกว่าผลการศึกษาของ Liebes และคณะ⁽¹⁷⁾ ที่พบว่าค่า C_{max} และ AUC เท่ากับ 169.77 ± 35.91 $\mu\text{g/L}$ และ $1,714.02 \pm 262.82$ $\mu\text{g/L} \cdot \text{hr}$ จากการเปรียบเทียบค่า C_{max} , T_{max} และ AUC ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการดูดซึมของสารเข้าสู่ร่างกายจากการศึกษาปัจจุบันกับการศึกษาก่อนหน้า⁽¹⁷⁾ จะเห็นได้ว่า รูปแบบตำรับเจลลี่โภชนามีการดูดซึม PEITC เข้าสู่กระแสเลือดที่เร็วกว่าและมีปริมาณการดูดซึมของ PEITC เข้าสู่กระแสเลือดมากกว่ารูปแบบน้ำมันมะกอก ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากรูปแบบตำรับ (formulation) ของ PEITC ที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามจำนวนอาสาสมัครในการศึกษาก่อนหน้ามีเพียง 3 คน จึงอาจยังไม่สามารถหาข้อสรุปที่ชัดเจนได้

สำหรับค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดของ PEITC (CL/F) ในระยะ single dose ของการศึกษานี้ เท่ากับ 22.16 ± 4.31 ลิตร/ชั่วโมง ซึ่งมีค่าน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้าของ Liebes และคณะ⁽¹⁷⁾ ที่ได้เท่ากับ 24.49 ± 3.82 ลิตร/ชั่วโมง อาจเนื่องมาจากเชื้อชาติที่แตกต่างกันส่งผลต่อการเมตาบอลิซึม โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระบวนการ conjugation ที่เป็นกระบวนการหลักในการขจัดของ PEITC ออกจากร่างกาย ผลการศึกษาดังกล่าวคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Patel และคณะ⁽⁴⁷⁾ ที่ได้ศึกษาความแตกต่างของเชื้อชาติระหว่างคนเอเชียและคนผิวขาวในการเมตาบอลิซึมของพาราเซตามอล ซึ่งมีการขจัดออกจากร่างกายผ่านวิถีเมตาบอลิซึม (metabolic pathway) เหมือนกับ PEITC พบว่าในคนเอเชียมีค่า Clearance ของพาราเซตามอลที่น้อยกว่าคนผิวขาว จากการศึกษานี้พบว่าค่าเฉลี่ยครึ่งชีวิต ($T_{1/2}$) เท่ากับ 1.75 ± 0.93 ชั่วโมง แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้าที่มีค่าเฉลี่ย $T_{1/2}$ เท่ากับ 3.7 ± 1.3 ชั่วโมง⁽¹⁷⁾ ทั้งนี้ค่า $T_{1/2}$ มีความสัมพันธ์กันกับค่า Vd/F และ CL/F ซึ่งในการศึกษาก่อนหน้านั้นอาจยังไม่ได้จำกัดปัจจัยที่มีผลต่อการขจัดของสาร PEITC ได้แก่ การสูบบุหรี่ หรือการได้รับยาหรือสารอื่นๆร่วมด้วยในช่วงที่เข้าร่วมงานวิจัย นอกจากนี้ในการศึกษาดังกล่าวยังมีได้รายงานค่า Vd/F ของอาสาสมัครไว้อีกด้วย

เมื่ออาสาสมัครได้รับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลี่โกชนา 400 g วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 5 วัน (multiple dose) และนำความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาหลังจากที่หักลบด้วยค่า baseline concentration มาวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าค่า C_{max} , AUC_{0-last} , $AUC_{0-\infty}$ จากการรับประทานแบบ multiple dose มีค่าสูงกว่าและค่า CV/F มีค่าน้อยกว่าการให้รับประทานแบบ single dose ซึ่งค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าวแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ทั้งนี้ค่า T_{max} , T_{last} , Vd/F และค่า $T_{1/2}$ ที่ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) แต่อย่างไรก็ตามค่าเฉลี่ยของ Accumulation Index ในการรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนาวันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 5 วันนั้นเท่ากับ 1.005 ± 0.007 ซึ่งเนื่องมาจากค่า $T_{1/2}$ ของ PEITC ในการศึกษาปัจจุบัน (ประมาณ 2-3 ชั่วโมง) มีค่าแตกต่างจากช่วงเวลาการให้รับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนาที่ให้รับประทานทุก 24 ชั่วโมงค่อนข้างมาก (ประมาณ 8 เท่าของค่า $T_{1/2}$) ดังนั้น PEITC โดยส่วนใหญ่จึงน่าจะถูกขจัดออกจากร่างกายได้หมดภายในช่วงเวลาการให้รับประทาน

เมื่อพิจารณาจากค่า C_{max} และ AUC จากการให้รับประทานแบบ multiple dose ที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นผลเนื่องมาจากค่าความเข้มข้นเริ่มต้นก่อนรับประทาน PEITC ในวันที่ 5 ของการวิจัยที่มีค่าสูงกว่าค่า baseline concentration ที่พบในวันที่ 1 ของการวิจัย โดยค่าความเข้มข้นที่สูงขึ้นดังกล่าวอาจเป็นผลจากอาหารที่อาสาสมัครรับประทานในช่วงที่พักที่บ้านเนื่องจาก PEITC เป็นสารที่พบได้ในธรรมชาติ จึงอาจมีปะปนไปกับอาหารที่อาสาสมัครเลือกรับประทาน จากข้อมูลอาหารที่อาสาสมัครได้บันทึกไว้ พบว่าอาหารที่อาสาสมัครเลือกรับประทานอยู่นอกเหนือจากรายการควบคุม แต่อย่างไรก็ตามในการประกอบอาหารของคนไทยส่วนใหญ่มักจะมีส่วนประกอบจำพวกเครื่องเทศ เช่น กระเทียม กระเพรา เป็นต้น ซึ่งอาจมีสารที่สามารถเข้าทำปฏิกิริยากับ BDT และตรวจพบได้ที่ความยาวคลื่นเดียวกัน

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานในการศึกษานี้ ได้แก่ อาการคันยุบยิบตามร่างกายเล็กน้อย แต่ไม่มีผื่น (pruritus) ซึ่งได้รับรายงานจากผู้เข้าร่วมงานวิจัย 1 คนตั้งแต่การรับประทานแบบ single dose จนถึงวันที่ 5 ของการรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนา แต่อาการดังกล่าวไม่รุนแรงจนต้องหยุดรับประทาน PEITC หรือได้รับการรักษาโดยเฉพาะ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่มีรายงาน เป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการท้องอืด รู้สึกไม่สบายท้อง และท้องเสีย สันนิษฐานว่าสาเหตุอาจเนื่องมาจากส่วนประกอบในการผลิตเจลลี่โกชนา ได้แก่ อะการ์ เจลาติน ผงบุก และแซนแทนกัม ซึ่งมีคุณสมบัติช่วยดึงน้ำเข้าสู่ระบบทางเดินอาหาร จึงช่วยเพิ่มแรงดันออสโมติก ส่งผลทำให้ช่วยเพิ่มการระบาย

ตารางที่ 11 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC หลังรับประทานแบบ single dose ของ การศึกษาปัจจุบันเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้า

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Mean ± SD)		
งานวิจัย	PEITC 40 mg ในน้ำมันมะกอก ⁽¹⁷⁾	การศึกษาปัจจุบัน (PEITC 40 mg ในเจลลี่โกขน)
จำนวนอาสาสมัคร (คน)	3	10
เชื้อชาติ	คนผิวขาว	คนเอเชีย
C _{max} (µg/L)	169.77 ± 35.91	357.36 ± 94.82
T _{max} (hr)	4.6 ± 0.7	2.65 ± 0.89
T _{last} (hr)	NA	10.22 ± 2.37
AUC _{0-last} (µg/L hr)	1,714.02 ± 262.82	1755.07 ± 546.83
AUC _{0-∞} (µg/L hr)	NA	1855.69 ± 474.23
T _{1/2} (hr)	3.7 ± 1.3	1.75 ± 0.93
Vd/F (L)	NA	56.88 ± 38.75
CL/F (L/hr)	24.49 ± 3.82	22.16 ± 4.13
วิธีวิเคราะห์สาร	HPLC-UV	HPLC-UV

หมายเหตุ NA หมายถึง ไม่มีรายงานในการศึกษา

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โกชานาหลังได้รับแบบ single dose และแบบ multiple dose ในอาสาสมัครคนไทยสุขภาพดี โดยเก็บข้อมูลจากเลือดของอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัยจำนวน 10 คน และนำผลการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาเข้ามาวิเคราะห์แบบ non-compartmental analysis ด้วยโปรแกรม Winnonlin

จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โกชานาหลังได้รับแบบ single dose พบว่า PEITC มีการดูดซึมที่รวดเร็ว โดยค่าเฉลี่ยเวลาที่มีระดับ PEITC ในพลาสมาสูงสุด (T_{max}) เท่ากับ 2.65 hr และค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของ PEITC สูงสุดหลังรับประทาน (C_{max}) เท่ากับ 357.36 $\mu\text{g/L}$ เมื่อคำนวณค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมากับเวลาสุดท้ายที่ตรวจพบความเข้มข้นของ PEITC (AUC_{0-last}) และค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมากับเวลาที่อนันต์ ($AUC_{0-\infty}$) เท่ากับ 1,755.07 และ 1,885.69 $\mu\text{g/L hr}$ ตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตของการขจัด ($T_{1/2}$) ค่าปริมาตรการกระจาย (Vd/F) และค่าอัตราการขจัดของ PEITC (CL/F) เท่ากับ 1.75 hr, 56.88 L และ 22.16 L/hr

จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โกชานาหลังได้รับแบบ multiple dose พบว่า PEITC มีการดูดซึมที่รวดเร็วเช่นเดียวกับการรับประทานแบบ single dose โดยมีค่าเฉลี่ย T_{max} เท่ากับ 2.66 hr ค่าเฉลี่ย C_{max} เท่ากับ 540.72 $\mu\text{g/L}$ ค่าเฉลี่ย AUC_{0-last} และค่าเฉลี่ย $AUC_{0-\infty}$ เท่ากับ 2,788.10 และ 3,098.79 $\mu\text{g/L hr}$ ตามลำดับ ค่าเฉลี่ย $T_{1/2}$ ค่าเฉลี่ย Vd/F และค่าเฉลี่ย CL/F เท่ากับ 2.76 hr, 53.95 L และ 14.08 L/hr ตามลำดับ หลังจากให้อาสาสมัครรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลี่โกชานาวันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 5 วัน พบว่าไม่มีการสะสมของ PEITC โดยมีค่าเฉลี่ยดัชนีการสะสม (Accumulation Index) เท่ากับ 1.005

การรับประทาน PEITC 40 mg ในเจลลี่โกชานา 400 g (0.01% w/w) ในอาสาสมัครทั้ง 10 คนนี้ พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์เพียงเล็กน้อยในอาสาสมัครบางราย ได้แก่ ท้องอืด คันขยุบิบตามลำตัว ทั้งนี้อาการดังกล่าวสามารถหายเองได้โดยไม่ต้องรับการรักษาใดๆ หลังหยุดรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชานา

ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากการวิจัยนี้ใช้การวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC-UV ซึ่งเป็นการศึกษาปริมาณของสาร Isothiocyanates ทั้งหมด ถึงแม้ผู้วิจัยจะกำหนดระยะเวลาในการงดอาหารที่มีส่วนประกอบของสาร Isothiocyanates ที่เพียงพอแล้ว ก็ยังสามารถตรวจพบระดับของ Isothiocyanates ก่อนที่จะรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชานา ดังนั้นในการศึกษาต่อไป ควรมีการเจาะเลือดก่อนเวลาที่จะรับประทานมากกว่า 1 ครั้ง โดยจำนวนครั้ง และเวลาในการเจาะเลือดอาจพิจารณาจากค่าครึ่งชีวิต ($T_{1/2}$) ของการขจัดยาในการศึกษาก่อนหน้า หรือการศึกษานำร่อง เช่น หากค่าเฉลี่ย $T_{1/2}$ เท่ากับ 1.75 ชั่วโมง และวางแผนให้เริ่มรับประทาน PEITC เวลา 8.00 น. อาจพิจารณาเจาะเลือดก่อนรับประทานที่เวลา 6.00 น., 7.00 น. และ 8.00 น. ก่อนรับประทานเจลลี่โกชานา เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของ PEITC ในช่วงเวลาดังกล่าว และนำมาคำนวณค่า baseline concentration ที่เหมาะสมต่อไป

2. การวิจัยนี้มีช่วงเวลาที่อาสาสมัครกลับไปพักที่บ้าน เลือกรับประทานอาหาร และรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชานาด้วยตนเอง ซึ่งอาจมีปัจจัยภายนอกอื่นๆ ที่ส่งผลต่อการศึกษา เช่น ชนิดของผักหรือเครื่องเทศที่เป็นส่วนประกอบของอาหาร (ตามที่แสดงในภาคผนวก ข) ซึ่งอาจมีส่วนประกอบของ Isothiocyanates ด้วย ดังนั้นควรมีการกำหนดเป็นรายการอาหารที่ไม่มีส่วนประกอบของ Isothiocyanates อย่างชัดเจน เพื่อให้อาสาสมัครเลือกรับประทานได้สะดวก และควบคุมการได้รับ Isothiocyanates จากภายนอก

3. เนื่องจากในการวิจัยนี้มีอาสาสมัครได้รับการคัดออกจากงานวิจัย 2 คน (ร้อยละ 20 ของอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัย) เนื่องจากรู้สึกอึด และไม่สามารถรับประทานเจลลี่โกชานาได้หมด ดังนั้นในการศึกษาภายหลังควรมีการสอบถามเกี่ยวกับปริมาณของอาหารเมื่อเข้าที่อาสาสมัครรับประทานตามปกติ หรืออาจให้อาสาสมัครลองรับประทานเจลลี่โกชานาที่ไม่มีส่วนผสมของ PEITC ปริมาณ 400 g ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย (run-in period) เพื่อประเมินความร่วมมือของอาสาสมัครในการรับประทานเจลลี่โกชานาในปริมาณที่กำหนดในงานวิจัย

4. ในการศึกษาภายหลังอาจพิจารณาออกแบบงานวิจัยโดยกำหนดให้มีกลุ่มควบคุม เพื่อประเมินความปลอดภัย และอาการไม่พึงประสงค์ของ PEITC ในเจลลี่โกชานาได้ชัดเจนขึ้น

รายการอ้างอิง

- [1]. World Health Organization. Media centre : cancer [online]. 2013. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en>. [25 Feb 2013]
- [2]. World Health Organization. Globocan 2012; estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [online]. 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx [1 Aug 2014]
- [3]. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral oncology 45 (Apr-May 2009): 309-16.
- [4]. Furness S, Glenny AM, Worthington HV, Pavitt S, Oliver R, Clarkson JE, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. The Cochrane database of systematic reviews (2010): Cd006386.
- [5]. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, van Oort RP, van der Laan BF, Roodenburg JL. Malnutrition in patients treated for oral or oropharyngeal cancer--prevalence and relationship with oral symptoms: an explorative study. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 19 (Oct 2011): 1675-83.
- [6]. Panitnart Kanjanatiwat, Visith Chavasit, Dunyaporn Trachootham, Tangsuphoom. N. Development of food gel for oral cancer patients with chewing and swallowing difficulties. Master 's thesis: Mahidol University, 2012.
- [7]. Cheung KL, Kong AN. Molecular targets of dietary phenethyl isothiocyanate and sulforaphane for cancer chemoprevention. The AAPS journal 12 (Mar 2010): 87-97.
- [8]. Hecht SS. Chemoprevention of cancer by isothiocyanates, modifiers of carcinogen metabolism. The Journal of nutrition 129 (Mar 1999): 768S-74S.
- [9]. Wu X, Zhou QH, Xu K. Are isothiocyanates potential anti-cancer drugs? Acta pharmacologica Sinica 30 (May 2009): 501-12.
- [10]. Trachootham D, Zhou Y, Zhang H, Demizu Y, Chen Z, Pelicano H, et al. Selective killing of oncogenically transformed cells through a ROS-mediated

- mechanism by beta-phenylethyl isothiocyanate. Cancer cell 10 (Sep 2006): 241-52.
- [11]. Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? Nat Rev Drug Discov 8 (29 May 2009): 579-91.
- [12]. Akagi K, Sano M, Ogawa K, Hirose M, Goshima H, Shirai T. Involvement of toxicity as an early event in urinary bladder carcinogenesis induced by phenethyl isothiocyanate, benzyl isothiocyanate, and analogues in F344 Rats. Toxicologic Pathology 31 (2003): 388-96.
- [13]. Fimognari C, Turrini E, Ferruzzi L, Lenzi M, Hrelia P. Natural isothiocyanates: genotoxic potential versus chemoprevention. Mutation research 750 (Apr-Jun 2012): 107-31.
- [14]. Fitzgerald AL , Lam-ubol A , Hongsachum B , Huang P , Myers J, Dunyaporn T. The effect of PEITC in oral cancer xenograft model. Dental Innovation Foundation under Royal Patronage, Research report. 2013
- [15]. Siriachawattana Pakpoom, Hongsachum B, Lam-ubol A, Trachootham D. Acute and subacute toxicity of Nutri-PEITC jelly. Dental Innovation Foundation under Royal Patronage, Research report. 2013
- [16]. Sugiura S, Ogawa K, Hirose M, Takeshita F, Asamoto M, Shirai T. Reversibility of proliferative lesions and induction of non-papillary tumors in rat urinary bladder treated with phenylethyl isothiocyanate. Carcinogenesis 24 (Mar 2003): 547-53.
- [17]. Liebes L, Conaway CC, Hochster H, Mendoza S, Hecht SS, Crowell J, et al. High-performance liquid chromatography-based determination of total isothiocyanate levels in human plasma: application to studies with 2-phenethyl isothiocyanate. Anal Biochem 291 (Apr 15 2001): 279-89.
- [18]. Ji Y, Morris ME. Determination of phenethyl isothiocyanate in human plasma and urine by ammonia derivatization and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. Analytical biochemistry 323 (2003): 39-47.

- [19]. Drobnica L, Kristián P, Augustín J. The chemistry of the — NCS group. Cyanates and Their Thio Derivatives (1977). 1003-221: John Wiley & Sons, Ltd.; 2010.
- [20]. Zhang Y. The 1,2-benzenedithiole-based cyclocondensation assay: a valuable tool for the measurement of chemopreventive isothiocyanates. Critical reviews in food science and nutrition 52 (2012): 525-32.
- [21]. Chung FL, Morse MA, Eklind KI, Lewis J. Quantitation of human uptake of the anticarcinogen phenethyl isothiocyanate after a watercress meal. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 1 (Jul-Aug 1992): 383-8.
- [22]. Morris ME, Dave RA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of phenethyl isothiocyanate: implications in breast cancer prevention. The AAPS journal 16 (Jul 2014): 705-13.
- [23]. Ji Y, Kuo Y, Morris ME. Pharmacokinetics of dietary phenethyl isothiocyanate in rats. Pharmaceutical research 22 (Oct 2005): 1658-66.
- [24]. Conaway CC, Jiao D, Kohri T, Liebes L, Chung F-L. Disposition and pharmacokinetics of Phenethyl Isothiocyanate and 6-Phenylhexyl Isothiocyanate in F344 rats. Drug Metabolism and Disposition 27 (1 Jan 1999): 13-20.
- [25]. Konsue N, Kirkpatrick J, Kuhnert N, King LJ, Ioannides C. Repeated oral administration modulates the pharmacokinetic behavior of the chemopreventive agent phenethyl isothiocyanate in rats. Molecular nutrition & food research 54 (Mar 2010): 426-32.
- [26]. Eklind KI, Morse MA, Chung FL. Distribution and metabolism of the natural anticarcinogen phenethyl isothiocyanate in A/J mice. Carcinogenesis 11 (Nov 1990): 2033-6.
- [27]. Lamy E, Scholtes C, Herz C, Mersch-Sundermann V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of isothiocyanates. Drug metabolism reviews 43 (Aug 2011): 387-407.

- [28]. Xiao D, Singh SV. Phenethyl isothiocyanate sensitizes androgen-independent human prostate cancer cells to docetaxel-induced apoptosis in vitro and in vivo. Pharmaceutical research 27 (Apr 2010): 722-31.
- [29]. Trachootham D, Zhang H, Zhang W, Feng L, Du M, Zhou Y, et al. Effective elimination of fludarabine-resistant CLL cells by PEITC through a redox-mediated mechanism. Blood 112 (1 Sep 2008): 1912-22.
- [30]. Xu K, Thornalley PJ. Studies on the mechanism of the inhibition of human leukaemia cell growth by dietary isothiocyanates and their cysteine adducts in vitro. Biochemical pharmacology 60 (15 Jul 2000): 221-31.
- [31]. Chen PY, Lin KC, Lin JP, Tang NY, Yang JS, Lu KW, et al. Phenethyl Isothiocyanate (PEITC) inhibits the growth of human oral squamous carcinoma HSC-3 cells through G(0)/G(1)phase arrest and mitochondria-mediated apoptotic cell death. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM (Jul 2012): 718320.
- [32]. Ritdej A, Lam-ubol A, Ratchaneeladdajit P, Trachootham D. Selective cytotoxicity of PEITC against oral cancer cells [online]. 2011. Available from: <https://iadr.confex.com/iadr/sea11/webprogram/Paper153298.html> [22 JUL 2014]
- [33]. Musk SR, Smith TK, Johnson IT. On the cytotoxicity and genotoxicity of allyl and phenethyl isothiocyanates and their parent glucosinolates sinigrin and gluconasturtiin. Mutation research 348 (Sep 1995): 19-23.
- [34]. Phenethyl Isothiocyanate in preventing lung cancer in people who smoke. [Internet]. 2013 [cited 1 Sep 2013]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00005883?term=PEITC&rank=3>.
- [35]. Phenethyl Isothiocyanate in preventing lung cancer in smokers [Internet]. 2013 [cited 1 Sep 2013]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00691132?term=PEITC&rank=2>.
- [36]. Leclercq I, Desager JP, Horsmans Y. Inhibition of chlorzoxazone metabolism, a clinical probe for CYP2E1, by a single ingestion of watercress. Clinical pharmacology and therapeutics 64 (Aug 1998): 144-9.

- [37]. Chen L, Mohr SN, Yang CS. Decrease of plasma and urinary oxidative metabolites of acetaminophen after consumption of watercress by human volunteers. Clinical pharmacology and therapeutics 60 (Dec 1996): 651-60.
- [38]. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. Clinical pharmacokinetics 7 (Mar-Apr 1982): 93-107.
- [39]. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Reviewers ; Estimating the safe starting dose in clinical trials for therapeutics in adult healthy _____ volunteers [online]. 2002. Available from: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/02d-0492-gdl0001-vol1.pdf> [15 Sep 2014]
- [40]. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 22 (Mar 2008): 659-61.
- [41]. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Reviewers ; Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers [online]. 2005. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM078932.pdf> [15 Sep 2014]
- [42]. Kanazawa M, Yoshiike N, Osaka T, Numba Y, Zimmet P, Inoue S. Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania. Asia Pacific journal of clinical nutrition 11 Suppl 8 (Dec 2002): S732-7.
- [43]. Misra A, Chowbey P, Makkar BM, Vikram NK, Wasir JS, Chadha D, et al. Consensus statement for diagnosis of obesity, abdominal obesity and the metabolic syndrome for Asian Indians and recommendations for physical activity, medical and surgical management. The Journal of the Association of Physicians of India 57 (Feb 2009): 163-70.
- [44]. Sathian B. SJ, Baboo N., Sharan K., Abhilash E., Rajesh E. Relevance of Sample Size Determination in Medical Research. Nepal Journal of Epidemiology (2010): 4-10.

- [45]. Lawrence V Rubinstein RMS. Phase I Clinical Trial Design. In: Budman DR CA, Rowinsky EK. Handbook of Anticancer Drug Development. 297-318. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2003
- [46]. Sutthisawad Narueporn, Wattanavijitkul T, Trachootham D, Lam-ubol A. Pharmacokinetics of microencapsulated-PEITC in Nutri-jelly (pilot study). Research Report. Chulalongkorn University. 2013
- [47]. Patel M, Tang BK, Kalow W. Variability of acetaminophen metabolism in Caucasians and Orientals. Pharmacogenetics 2 (Feb 1992): 38-45.





ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูลทั่วไป และผลการตรวจสุขภาพของอาสาสมัคร

เลขประจำตัวในงานวิจัย.....

ส่วนที่ 1 สำหรับอาสาสมัคร

ประวัติทั่วไป

ชื่อ.....นามสกุล..... เพศ..... อายุ.....ปี
 วัน/เดือน/ปีเกิด..... สถานภาพ..... อาชีพ..... เชื้อชาติ..... สัญชาติ..... ศาสนา
 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้..... โทรศัพท์

ประวัติการเจ็บป่วยในอดีตและปัจจุบัน

อาสาสมัครเคยมี หรือมีโรค/อาการ หรือภาวะการเจ็บป่วย ดังต่อไปนี้หรือไม่

มี ไม่มี อธิบายรายละเอียด

- () () หอบหืด (Asthma)
- () () ความดันโลหิตสูง (Hypertension)
- () () ตัวเหลือง ตาเหลือง (Jaundice)
- () () โรคไวรัสตับอักเสบบี หรือซี.....
- () () โรคลมชัก (Epilepsy)
- () () โรคเบาหวาน (Diabetes Mellitus)
- () () โรคกระเพาะอาหาร (Peptic Ulcer).....
- () () โรคไต
- () () อื่น ๆ

ประวัติการใช้ยา/อาหารเสริมที่รับประทานเป็นประจำ

1.ระยะเวลาที่ใช้.....เดือน/ปี
2.ระยะเวลาที่ใช้.....เดือน/ปี
3.ระยะเวลาที่ใช้.....เดือน/ปี

ประวัติการสูบบุหรี่

 ไม่สูบ สูบ

ประวัติการดื่มเหล้า

 ไม่ดื่ม ดื่ม (ระบุ ความถี่.....ปริมาณ.....)

ข้าพเจ้าขอรับรองว่าข้อมูลประวัติดังกล่าวข้างต้นเป็นจริงและสมบูรณ์

.....
(.....)

อาสาสมัครที่เข้ารับการตรวจ

วันที่ เดือน พ.ศ.

เลขประจำตัวในงานวิจัย.....

ส่วนที่ 2 สำหรับแพทย์
ผลการตรวจร่างกายทั่วไป

Height cm.

Blood Pressure/..... mmHg

Weight kg.

Pulse Rate per min

	ปกติ	ผิดปกติ	
General appearance	()	()	ระบุ.....
Skin	()	()	ระบุ.....
HEENT	()	()	ระบุ.....
Lymph nodes	()	()	ระบุ.....
Chest	()	()	ระบุ.....
Heart	()	()	ระบุ.....
Abdomen	()	()	ระบุ.....
Extremities	()	()	ระบุ.....
Neuro.	()	()	ระบุ.....

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

	ปกติ	ผิดปกติ	
Complete blood count (CBC)	()	()	ระบุ.....
Liver Function Test	()	()	ระบุ.....
Renal Function Test	()	()	ระบุ.....
Cholesterol/TG/LDL	()	()	ระบุ.....
Fasting Blood Sugar	()	()	ระบุ.....
EKG	()	()	ระบุ.....
Urine Pregnancy test			ระบุ.....

เลขประจำตัวในงานวิจัย.....

รายละเอียดของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

รายการ	ค่าปกติ	วันที่	วันที่
Complete blood count (CBC)			
White Blood Count (WBC)	4.5-10 x 10 ³ /uL		
Neutrophils (NE)	40-70%		
Lymphocytes (LY)	20-50%		
Monocytes (MO)	2-6%		
Eosinophils (EO)	0-6%		
Basophils (BA)	0-1%		
Red Blood cell Count (RBC)	4.2-5.5 x 10 ⁶ /uL		
Hemoglobin (HGB)	12-16 g/dL		
Hematocrit (HCT)	37-47%		
Platelet Count (PLT)	140-400 x 10 ³ /uL		
Renal related			
BUN	8-20 mg/dL		
Scr	0.6-1.2 mg/dL		
Liver Function Test			
Albumin	3.4-4.8 g/dL		
AST	0-35 U/L		
ALT	0-35 U/L		
Alk Phos	30-120 U/L		
Total Bili	0.1-1.0 mg/dL		
Lipid profile			
Chol	50-200 mg/dL		
TG	50-200 mg/dL		
LDL	<130 mg/dL		
FBS	90-120 mg/dL		
Urine Pregnancy Test			

ข้าพเจ้ามีความเห็นว่า นาย,นาง,นางสาว นามสกุล
 มีสุขภาพอยู่ในประเภท ปกติ ผิดปกติ ระบุ.....

(ลงชื่อ)

(.....)

แพทย์ผู้ตรวจ

เลขที่ใบอนุญาตประกอบวิชาชีพเวชกรรม.....

ภาคผนวก ข
 แบบบันทึกระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา ที่เวลาต่างๆ
 หลังรับประทาน PEITC ในเจลลี่โกชนา

แบบ.....

เลขประจำตัวในงานวิจัย.....

จุดเวลาที่	เวลาในการเจาะเลือด หลังกิน PEITC ในเจลลี่โกชนา (ชั่วโมง)	ระดับความเข้มข้นของ PEITC ($\mu\text{g/L}$)
1	0	
2	0.5	
3	1	
4	1.5	
5	2	
6	3	
7	4	
8	5	
9	6	
10	8	
11	12	
12	24	

ภาคผนวก ง
หนังสือรับรองจริยธรรมในการวิจัย



Protocol Review No. 13-33-023

Study Protocol Approval

The Ethics Committee of The Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand has approved the following study to be carried out according to the protocol dated and/ or amended as follows:

Study Title: Pharmacokinetic Study of Phenethyl Isothocyanate in Nutri-Jelly
Study Code: -
Centre: CHULALONGKORN UNIVERSITY
Principal Investigator : Narueporn Sutthisawad

A list of the Ethics Committee members and positions present at the Ethics Committee meeting on the date of approval of this study has been attached.

This Study Protocol Approval Form will be forwarded to the Principal Investigator.

Chairman of Ethics Committee: *Narueporn Sutthisawad*
 (Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

Secretary of Ethics Committee: *Suyanee Pongthananikorn*
 (Suyanee Pongthananikorn, Ph.D.)

Date of Approval: September 6, 2013

Date of Approval Expiration: September 6, 2014

ภาคผนวก จ
ขั้นตอนและวิธีวิเคราะห์ระดับ PEITC ในพลาสมา

1. อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์

- 1.1. **High Performance Liquid Chromatograph** : Waters Alliance e2695 separating module (Waters Co., MA, USA)
- 1.2. **คอลัมน์** : 5 μ phenosphere ODS2 C18 (Phenomenex[®], Torrance, CA)
- 1.3. **เครื่องตรวจ** ; UV detector (Waters 2489) ที่ความยาวคลื่น 365 nm
- 1.4. **เฟสเคลื่อนที่** ; methanol : water (85:15) ที่มีส่วนผสมของ 0.1 M triethylamine (ปรับ pH เป็น 7.0 ด้วย 85 % phosphoric acid)
- 1.5. **อัตราการไหล** ; 0.7 ml/minute
- 1.6. **ปริมาตรการฉีดสาร**; 20 μ L
- 1.7. **Run time** ; 12 นาที
- 1.8. **Retention time**
 - 1.8.1. 1,2 benzenedithiol ; 2-4 นาที
 - 1.8.2. 1,3-benzenedithiol-2-thione (benzenedithione) ; 7-9 นาที

2. การเตรียมสารละลายมาตรฐาน PEITC

2.1. ความเข้มข้น 20 μ M PEITC

2.1.1. ปิเปตสาร PEITC ที่มีความเข้มข้น 6.6 M ปริมาตร 10 μ L ใส่ในพลาสมา 990 μ L ผสมด้วยเครื่องผสมสารละลาย (vortex mixer) 1 นาที จะได้สารละลายมาตรฐานที่มีความเข้มข้น 66 mM

2.1.2. ปิเปตสารละลายในข้อ 2.1.1 มา 30 μL ใส่ในพลาสติกมา 970 μL ผสมด้วย vortex mixer 1 นาที จะได้สารละลายมาตรฐานที่มีความเข้มข้น 2 mM

2.1.3. ปิเปตสารละลายในข้อ 2.1.2 มา 100 μL ใส่ในพลาสติกมา 900 μL ผสมด้วย vortex mixer 1 นาที จะได้สารละลายมาตรฐานที่มีความเข้มข้น 200 μM

2.1.4. ปิเปตสารละลายในข้อ 2.1.3 มา 100 μL ใส่ในพลาสติกมา 900 μL ผสมด้วย vortex mixer 1 นาที จะได้สารละลายมาตรฐานที่มีความเข้มข้น 20 μM

2.2. ความเข้มข้น 2 μM PEITC

2.2.1. ปิเปตสารละลายมาตรฐานที่มีความเข้มข้น 20 μM มา 100 μL ใส่ในพลาสติกมา 900 μL ผสมด้วย vortex mixer 1 นาที จะได้สารละลายมาตรฐานที่มีความเข้มข้น 2 μM

3. การสร้างกราฟเทียบมาตรฐานของการวิเคราะห์ PEITC ในพลาสติก

กำหนดช่วงความเข้มข้นมาตรฐานของ PEITC ในพลาสติก เท่ากับ 100-4000 nM (เทียบเท่ากับ 16.32-652.96 $\mu\text{g/L}$) และเตรียมตัวอย่างมาตรฐานในพลาสติก ดังนี้

ความเข้มข้น (nM)	ความเข้มข้นมาตรฐาน (μM)	ปริมาตรของสาร PEITC (μL)	ปริมาตรสุดท้ายหลังผสมพลาสติก (μL)
4000	20	200	1000
2000	20	100	1000
1000	20	50	1000
700	20	35	1000
400	20	20	1000
100	2	50	1000

จะได้กราฟเทียบมาตรฐานของการวิเคราะห์ PEITC ในพลาสติกดังแสดงในรูปถัดไป ซึ่งพื้นที่ภายใต้เส้นกราฟโครมาโตแกรม (peak area) แสดงในแกนตั้ง (แกน y) และค่าความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสติกแสดงในแกนนอน (แกน x) ในหน่วยเป็น nM

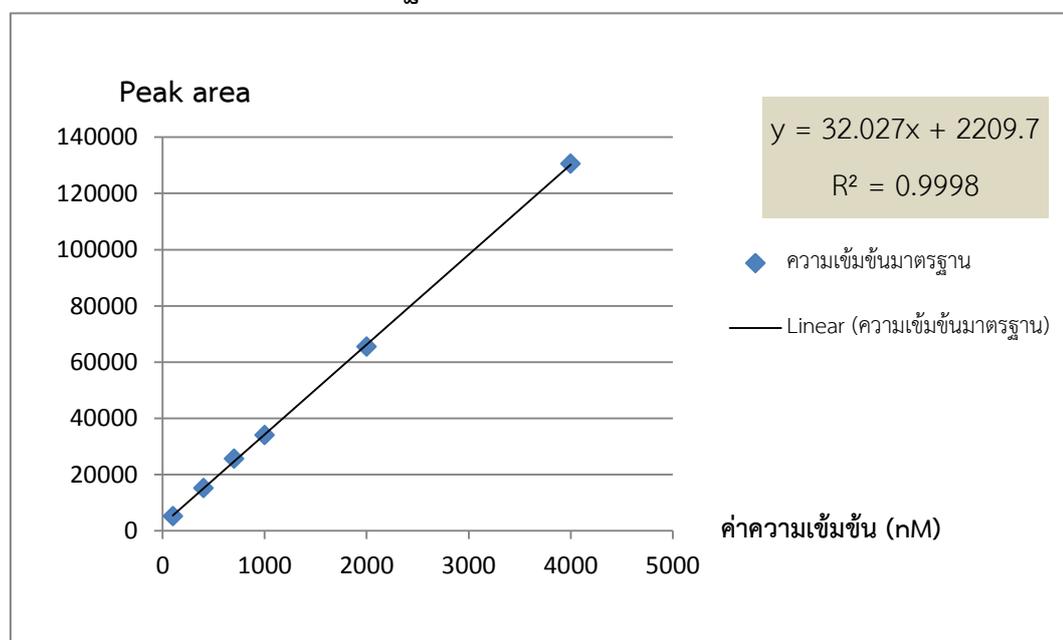
สมการเส้นตรงแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง peak area และความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมา คำนวณจากวิธีการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้น (linear regression analysis)

การคำนวณเพื่อแปลงค่าความเข้มข้นของ PEITC ในหน่วย nM เป็น $\mu\text{g/L}$ สามารถคำนวณจากสมการ ดังนี้

$$\text{ค่าความเข้มข้นของ PEITC } (\mu\text{g/L}) = \text{ค่าความเข้มข้นของ PEITC (nM)} \times 163.24 / 1000$$

เมื่อ $M = \text{mole/L}$, $\text{Mole} = \text{g/molecular weight}$
 PEITC 1 mole = 163.24 g

กราฟเทียบมาตรฐานของการวิเคราะห์ PEITC ในพลาสมา



หมายเหตุ ความเข้มข้นมาตรฐานแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของ PEITC ของวันที่ 1-3 ในการ

ตรวจสอบความถูกต้องและแม่นยำของวิธีวิเคราะห์

4. การเตรียม Quality Control (QC) samples ของ PEITC

กำหนดความเข้มข้นของ PEITC QC samples เท่ากับ 200, 800, 1600 nM โดยเตรียมดังนี้

ความเข้มข้น (nM)	ความเข้มข้นมาตรฐาน (μM)	ปริมาตรของสาร PEITC (μL)	ปริมาตรสุดท้าย หลังผสมพลาสมา (μL)
1600	20	80	1000
800	20	40	1000
200	2	100	1000

5. การเตรียมตัวอย่างพลาสมาและการสกัด

5.1. ดูดพลาสมาตัวอย่างมา 1 mL ด้วย micropipette ขนาด 100-1000 μL ใส่หลอดทดลองฝาเกลียวขนาด 15 mL

5.2. ผสมด้วย vortex mixer นาน 15 วินาที หลังจากนั้นเติม 0.1 M Potassium Phosphate (pH 5.5) 500 μL และ 10 mM 1,2-benzenedithiol ใน isopropanol 800 μL และผสมอีกครั้งด้วย vortex mixer นาน 1 นาที

5.3. นำไป incubate ในอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิ 65 °C นาน 1 ชั่วโมง

5.4. จากนั้นเติม n-Hexane 2 mL ลงไปในหลอด และผสมสารละลายด้วย vortex mixer 1 นาที เพื่อสกัดสาร benzenedithione ครั้งแรก

5.5. นำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่องหมุนเหวี่ยง (centrifuge) ด้วยความเร็ว 1200 g เป็นเวลา 8 นาที

5.6. ดูดชั้น n-hexane 1.7 mL แยกออกมาใส่หลอดทดลอง Pyrex[®] no.9820

5.7. ปิดฝาหลอดทดลองให้สนิทเพื่อป้องกันการระเหยของ n-hexane ที่เหลือ และนำหลอดทดลองของตัวอย่างพลาสมาไป incubate อีกครั้งที่อุณหภูมิ 65 °C นาน 5 นาที

5.8. เติม n-Hexane 2 mL ลงไปในหลอด และผสมสารละลายด้วย vortex mixer 1 นาที เพื่อสกัดสาร benzenedithione ครั้งที่ 2

5.9. นำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่อง centrifuge ด้วยความเร็ว 1200 g เป็นเวลา 8 นาที

5.10. ดูดชั้น n-hexane 1.7 mL ออกมาใส่รวมกับ n-hexane ที่ได้จากการสกัด benzenedithione ครั้งแรก

5.11. นำหลอดทดลองสารสกัด benzenedithione ไประเหยแห้งด้วยเครื่อง Centrivap[®] (Labconco, Fort Scott, KS) ที่อุณหภูมิห้อง นาน 25 นาที

5.12. หลังจากระเหย n-hexane จนแห้งแล้ว นำมาละลายกลับด้วยการเติม MeOH : H₂O (70:30) 500 μL และผสมด้วย vortex mixer 1 นาที

5.13. ดูดสารละลายดังกล่าวทั้งหมดมาใส่หลอด microcentrifuge ขนาด 2 mL ปิดฝาให้สนิท

5.14. นำมาปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงขนาดเล็ก (microcentrifuge) ที่อุณหภูมิห้อง ความเร็ว 6000 g นาน 4 นาที

5.15. จากนั้นเก็บแยกส่วนสารละลายใส่ด้านบนของหลอด และนำไปเก็บที่อุณหภูมิ $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ก่อนนำส่งวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC – UV ต่อไป



ภาคผนวก ฉ

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Method Validation)

ตารางที่ 1 ผลการตรวจสอบความแม่นยำและความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์ PEITC ในพลาสมา ภายใน
วันเดียวกันและต่างวันกัน

วันที่ทดสอบ	Low 200 nM	Medium 800 nM	High 1600 nM
ความแม่นยำและความเที่ยงของการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกัน			
วันที่ 1	192.81	742.23	1493.66
	206.89	745.55	1549.90
	153.62	712.85	1502.90
Mean	184.44	733.55	1515.49
SD	27.60	18.00	30.16
Recovery (%)	92.22	91.69	94.72
Bias(%)	-7.78	-8.31	-5.28
CV (%)	14.97	2.24	1.90
จำนวนตัวอย่าง	3	3	3
วันที่ 2	174.12	735.81	1472.78
	182.10	735.81	1514.31
	176.49	768.48	1595.33
Mean	177.57	746.70	1527.47
SD	4.10	18.85	62.33
Recovery (%)	88.79	93.34	95.47
Bias(%)	-11.22	-6.66	-4.53
CV (%)	2.31	2.15	3.76
จำนวนตัวอย่าง	3	3	3

ตารางที่ 1 ผลการตรวจสอบความแม่นยำและความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์ PEITC ในพลาสมา ภายใน
วันเดียวกันและต่างวันกัน (ต่อ)

วันที่ทดสอบ	Low 200 nM	Medium 800 nM	High 1600 nM
วันที่ 3	200.75	746.02	1790.73
	157.41	755.18	1544.49
	176.02	785.70	1587.48
Mean	178.06	762.30	1640.90
SD	21.74	20.78	131.53
Recovery (%)	89.03	95.29	102.56
Bias(%)	-10.97	-4.71	2.56
CV (%)	12.21	2.73	8.02
จำนวนตัวอย่าง	3	3	3
ความแม่นยำและความเที่ยงของการวิเคราะห์ต่างวันกัน			
Mean	180.02	747.51	1561.29
SD	18.00	20.81	95.47
Recovery (%)	90.01	93.44	97.58
Bias(%)	-9.99	-6.56	-2.42
CV (%)	10.00	2.78	6.12
จำนวนตัวอย่าง	9	9	9

หมายเหตุ เกณฑ์ที่เป็นที่ยอมรับสำหรับค่าความเข้มข้นที่กำหนดให้เป็น QC samples มีดังนี้

- ความแม่นยำ (accuracy) ของวิธีวิเคราะห์ พิจารณาจากร้อยละการเอนเอียง (% bias)
ต้องไม่เกินกว่า $\pm 15\%$
- ความเที่ยง (precision) ของวิธีวิเคราะห์ พิจารณาจากค่าความแปรปรวน (% CV)
ต้องไม่เกินกว่า 15 %

(แหล่งที่มา : U.S. FDA Guidance for industry; Bioanalytical method validation, 2001)

ตารางที่ 2 ผลการตรวจสอบความแม่นยำและความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์ PEITC ในพลาสติก

ความเข้มข้นต่ำสุด (Lower Limit of Quantitation; LLOQ)

ค่าความเข้มข้นที่ต้องการ (nM)	ค่าความเข้มข้นที่วัดได้ (nM)
100	83.62
	118.00
	102.93
Mean	101.52
SD	17.23
Mean Bias (%)	1.52
C.V (%)	16.97
จำนวนตัวอย่าง	3

หมายเหตุ เกณฑ์ที่เป็นที่ยอมรับสำหรับ LLOQ มีดังนี้

- ความแม่นยำ (accuracy) ของวิธีวิเคราะห์ พิจารณาจากร้อยละการเอนเอียง (% bias) ต้องไม่เกินกว่า ± 20 %
- ความเที่ยง (precision) ของวิธีวิเคราะห์ พิจารณาจากค่าความแปรปรวน (% CV) ต้องไม่เกินกว่า 20 %

(แหล่งที่มา : U.S. FDA Guidance for industry; Bioanalytical method validation, 2001)

การคำนวณค่าที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการยอมรับการตรวจสอบวิธีวิเคราะห์

1. ร้อยละการเอนเอียง (%bias)

$$\% \text{ bias} = 100 \times \left[\frac{\text{ค่าความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้} - \text{ค่าความเข้มข้นที่เติมลงไป}}{\text{ค่าความเข้มข้นที่เติมลงไป}} \right]$$

2. ค่าความแปรปรวน (% coefficient variation; % CV)

$$\% \text{ CV} = 100 \times \frac{\text{SD}}{\text{Mean}}$$

เมื่อ SD แทนการเบี่ยงเบนมาตรฐานของข้อมูลการวิเคราะห์

Mean แทนค่าเฉลี่ยของข้อมูล

3. ร้อยละการคืนกลับการวิเคราะห์ (% recovery)

$$\% \text{ recovery} = \frac{100 \times \text{ความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้}}{\text{ค่าความเข้มข้นที่เติมลงไป}}$$



ภาคผนวก ข

ข้อมูลทั่วไป ผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัคร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้อมูลทั่วไป ผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครหมายเลข 1

รายการ	ค่าปกติ	ก่อนเข้าร่วมงาน วิจัย	หลังเข้าร่วมงาน วิจัย
Blood pressure		101/66	110/70
Pulse rate		90	86
Complete blood count (CBC)			
White Blood Count (WBC)	4.5-10 x 10 ³ /uL	8.0	8.7
Neutrophils (NE)	40-70%	66.2	65.0
Lymphocytes (LY)	20-50%	22.1	25.8
Monocytes (MO)	2-6%	7.9	6.9
Eosinophils (EO)	0-6%	3.4	1.8
Basophils (BA)	0-1%	0.4	0.5
Red Blood cell Count (RBC)	4.2-5.5 x 10 ⁶ /uL	4.32	4.09
Hemoglobin (HGB)	12-16 g/dL	12.3	11.6
Hematocrit (HCT)	37-47%	37.1	35
Platelet Count (PLT)	140-400 x 10 ³ /uL	271	293
Renal related			
BUN	8-20 mg/dL	11.0	9.0
Scr	0.6-1.2 mg/dL	0.52	0.49
Liver Function Test			
Albumin	3.4-4.8 g/dL	4.4	4.5
AST	0-35 U/L	21	24
ALT	0-35 U/L	12	25
Alkaline Phosphatase	30-120 U/L	28	41
Total Bilirubin	0.1-1.0 mg/dL	0.48	0.67
Lipid profile			
Cholesterol	50-200 mg/dL	197	220
TG	50-200 mg/dL	56	63
LDL	<130 mg/dL	116.8	137.4
HDL	>50 mg/dL	72.6	82.9
FBS	90-120 mg/dL	85	90
Urine Pregnancy Test		Negative	-
EKG		Normal	Normal
การตรวจร่างกายโดยแพทย์ พิจารณาจาก - Physical Examination - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ		ปกติ	ปกติ

ข้อมูลทั่วไป ผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครหมายเลข 2

รายการ	ค่าปกติ	ก่อนเข้าร่วมงาน วิจัย	หลังเข้าร่วมงาน วิจัย
Blood pressure		94/60	100/64
Pulse rate		74	76
Complete blood count (CBC)			
White Blood Count (WBC)	4.5-10 x 10 ³ /uL	9.2	7.0
Neutrophils (NE)	40-70%	64.8	57.1
Lymphocytes (LY)	20-50%	26.3	29.9
Monocytes (MO)	2-6%	6.6	8.2
Eosinophils (EO)	0-6%	1.9	4.2
Basophils (BA)	0-1%	0.4	0.6
Red Blood cell Count (RBC)	4.2-5.5 x 10 ⁶ /uL	4.69	4.21
Hemoglobin (HGB)	12-16 g/dL	14.1	12.7
Hematocrit (HCT)	37-47%	42.1	37.6
Platelet Count (PLT)	140-400 x 10 ³ /uL	259	247
Renal related			
BUN	8-20 mg/dL	13.0	12.0
Scr	0.6-1.2 mg/dL	0.50	0.40
Liver Function Test			
Albumin	3.4-4.8 g/dL	4.6	4.2
AST	0-35 U/L	20	19
ALT	0-35 U/L	18	20
Alkaline Phosphatase	30-120 U/L	44	60
Total Bilirubin	0.1-1.0 mg/dL	0.52	0.82
Lipid profile			
Cholesterol	50-200 mg/dL	174	172
TG	50-200 mg/dL	69	62
LDL	<130 mg/dL	105.1	109.0
HDL	>50 mg/dL	61.1	62.5
FBS	90-120 mg/dL	88	77
Urine Pregnancy Test		Negative	-
EKG		Normal	Normal
การตรวจร่างกายโดยแพทย์ พิจารณาจาก - Physical Examination - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ		ปกติ	ปกติ

ข้อมูลทั่วไป ผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครหมายเลข 3

รายการ	ค่าปกติ	ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย	หลังเข้าร่วมงานวิจัย
Blood pressure		115/68	112/70
Pulse rate		73	76
Complete blood count (CBC)			
White Blood Count (WBC)	4.5-10 x 10 ³ /uL	6.3	6.4
Neutrophils (NE)	40-70%	51.2	50.1
Lymphocytes (LY)	20-50%	32.2	34.7
Monocytes (MO)	2-6%	9.2	7.5
Eosinophils (EO)	0-6%	6.7	7.0
Basophils (BA)	0-1%	0.7	0.7
Red Blood cell Count (RBC)	4.2-5.5 x 10 ⁶ /uL	4.69	4.66
Hemoglobin (HGB)	12-16 g/dL	14.9	14.9
Hematocrit (HCT)	37-47%	44.3	43.9
Platelet Count (PLT)	140-400 x 10 ³ /uL	205	223
Renal related			
BUN	8-20 mg/dL	18.0	16.0
Scr	0.6-1.2 mg/dL	0.85	0.74
Liver Function Test			
Albumin	3.4-4.8 g/dL	4.4	4.6
AST	0-35 U/L	39	31
ALT	0-35 U/L	43	43
Alkaline Phosphatase	30-120 U/L	57	72
Total Bilirubin	0.1-1.0 mg/dL	0.90	0.58
Lipid profile			
Cholesterol	50-200 mg/dL	180	184
TG	50-200 mg/dL	108	158
LDL	<130 mg/dL	104.0	109.7
HDL	>50 mg/dL	58.6	64.6
FBS	90-120 mg/dL	98	88
Urine Pregnancy Test		-	-
EKG		Normal	Normal
การตรวจร่างกายโดยแพทย์ พิจารณาจาก - Physical Examination - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ		ปกติ	ปกติ

ข้อมูลทั่วไป ผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครหมายเลข 4

รายการ	ค่าปกติ	ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย	หลังเข้าร่วมงานวิจัย
Blood pressure		109/71	112/73
Pulse rate		90	86
Complete blood count (CBC)			
White Blood Count (WBC)	4.5-10 x 10 ³ /uL	7.2	5.8
Neutrophils (NE)	40-70%	57.6	53.3
Lymphocytes (LY)	20-50%	34.6	29.0
Monocytes (MO)	2-6%	5.3	13.3
Eosinophils (EO)	0-6%	1.5	3.2
Basophils (BA)	0-1%	1.0	1.2
Red Blood cell Count (RBC)	4.2-5.5 x 10 ⁶ /uL	5.24	5.34
Hemoglobin (HGB)	12-16 g/dL	13.9	14.3
Hematocrit (HCT)	37-47%	42.6	43.1
Platelet Count (PLT)	140-400 x 10 ³ /uL	235	241
Renal related			
BUN	8-20 mg/dL	10.0	12.0
Scr	0.6-1.2 mg/dL	0.82	0.84
Liver Function Test			
Albumin	3.4-4.8 g/dL	4.5	4.5
AST	0-35 U/L	19	19
ALT	0-35 U/L	25	19
Alkaline Phosphatase	30-120 U/L	53	82
Total Bilirubin	0.1-1.0 mg/dL	0.74	0.56
Lipid profile			
Cholesterol	50-200 mg/dL	147	139
TG	50-200 mg/dL	45	59
LDL	<130 mg/dL	87.1	76.2
HDL	>50 mg/dL	53.9	61.7
FBS	90-120 mg/dL	98	91
Urine Pregnancy Test		-	-
EKG		Normal	Normal
การตรวจร่างกายโดยแพทย์ พิจารณาจาก - Physical Examination - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ		ปกติ	ปกติ

ข้อมูลทั่วไป ผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครหมายเลข 5

รายการ	ค่าปกติ	ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย	หลังเข้าร่วมงานวิจัย
Blood pressure		103/67	105/70
Pulse rate		76	78
Complete blood count (CBC)			
White Blood Count (WBC)	4.5-10 x 10 ³ /uL	5.6	6.2
Neutrophils (NE)	40-70%	52.2	48.5
Lymphocytes (LY)	20-50%	37.6	41.0
Monocytes (MO)	2-6%	6.4	7.0
Eosinophils (EO)	0-6%	2.7	2.5
Basophils (BA)	0-1%	1.1	1.0
Red Blood cell Count (RBC)	4.2-5.5 x 10 ⁶ /uL	4.14	4.08
Hemoglobin (HGB)	12-16 g/dL	13.2	12.9
Hematocrit (HCT)	37-47%	39.0	38.9
Platelet Count (PLT)	140-400 x 10 ³ /uL	195	247
Renal related			
BUN	8-20 mg/dL	11.0	15.0
Scr	0.6-1.2 mg/dL	0.67	0.71
Liver Function Test			
Albumin	3.4-4.8 g/dL	4.4	4.3
AST	0-35 U/L	16	19
ALT	0-35 U/L	18	22
Alkaline Phosphatase	30-120 U/L	33	52
Total Bilirubin	0.1-1.0 mg/dL	1.34	0.85
Lipid profile			
Cholesterol	50-200 mg/dL	200	208
TG	50-200 mg/dL	77	85
LDL	<130 mg/dL	113.5	128.1
HDL	>50 mg/dL	73.5	85.3
FBS	90-120 mg/dL	87	88
Urine Pregnancy Test		Negative	-
EKG		Normal	Normal
การตรวจร่างกายโดยแพทย์ พิจารณาจาก - Physical Examination - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ		ปกติ	ปกติ

ข้อมูลทั่วไป ผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครหมายเลข 6

รายการ	ค่าปกติ	ก่อนเข้าร่วมงาน วิจัย	หลังเข้าร่วมงาน วิจัย
Blood pressure		112/88	116/86
Pulse rate		79	80
Complete blood count (CBC)			
White Blood Count (WBC)	4.5-10 x 10 ³ /uL	7.3	7.5
Neutrophils (NE)	40-70%	66.7	74.5
Lymphocytes (LY)	20-50%	18.3	10.4
Monocytes (MO)	2-6%	7.8	9.6
Eosinophils (EO)	0-6%	6.6	5.0
Basophils (BA)	0-1%	0.6	0.5
Red Blood cell Count (RBC)	4.2-5.5 x 10 ⁶ /uL	5.39	5.19
Hemoglobin (HGB)	12-16 g/dL	15.8	15.2
Hematocrit (HCT)	37-47%	47.0	45.2
Platelet Count (PLT)	140-400 x 10 ³ /uL	255	258
Renal related			
BUN	8-20 mg/dL	15.0	20.0
Scr	0.6-1.2 mg/dL	0.84	0.92
Liver Function Test			
Albumin	3.4-4.8 g/dL	4.4	4.3
AST	0-35 U/L	17	17
ALT	0-35 U/L	15	16
Alkaline Phosphatase	30-120 U/L	78	89
Total Bilirubin	0.1-1.0 mg/dL	0.47	0.85
Lipid profile			
Cholesterol	50-200 mg/dL	189	219
TG	50-200 mg/dL	56	53
LDL	<130 mg/dL	110.7	134.9
HDL	>50 mg/dL	73.1	85.0
FBS	90-120 mg/dL	96	87
Urine Pregnancy Test		-	-
EKG		Normal	Normal
การตรวจร่างกายโดยแพทย์ พิจารณาจาก - Physical Examination - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ		ปกติ	ปกติ

ข้อมูลทั่วไป ผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครหมายเลข 7

รายการ	ค่าปกติ	ก่อนเข้าร่วมงาน วิจัย	หลังเข้าร่วมงาน วิจัย
Blood pressure		124/79	122/76
Pulse rate		71	73
Complete blood count (CBC)			
White Blood Count (WBC)	4.5-10 x 10 ³ /uL	6.7	6.5
Neutrophils (NE)	40-70%	55.1	58.7
Lymphocytes (LY)	20-50%	32.5	29.3
Monocytes (MO)	2-6%	9.6	8.2
Eosinophils (EO)	0-6%	2.2	3.2
Basophils (BA)	0-1%	0.6	0.6
Red Blood cell Count (RBC)	4.2-5.5 x 10 ⁶ /uL	5.86	5.99
Hemoglobin (HGB)	12-16 g/dL	14.3	14.6
Hematocrit (HCT)	37-47%	44.4	45.4
Platelet Count (PLT)	140-400 x 10 ³ /uL	130	137
Renal related			
BUN	8-20 mg/dL	6.0	13.0
Scr	0.6-1.2 mg/dL	0.81	0.87
Liver Function Test			
Albumin	3.4-4.8 g/dL	4.3	4.4
AST	0-35 U/L	37	39
ALT	0-35 U/L	34	42
Alkaline Phosphatase	30-120 U/L	50	75
Total Bilirubin	0.1-1.0 mg/dL	1.16	1.43
Lipid profile			
Cholesterol	50-200 mg/dL	177	207
TG	50-200 mg/dL	138	78
LDL	<130 mg/dL	102.3	131.0
HDL	>50 mg/dL	57.3	68.3
FBS	90-120 mg/dL	94	99
Urine Pregnancy Test		-	-
EKG		Normal	Normal
การตรวจร่างกายโดยแพทย์ พิจารณาจาก - Physical Examination - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ		ปกติ	ปกติ

ข้อมูลทั่วไป ผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครหมายเลข 8

รายการ	ค่าปกติ	ก่อนเข้าร่วมงาน วิจัย	หลังเข้าร่วมงาน วิจัย
Blood pressure		127/82	120/80
Pulse rate		92	89
Complete blood count (CBC)			
White Blood Count (WBC)	4.5-10 x 10 ³ /uL	6.0	6.7
Neutrophils (NE)	40-70%	51.3	46.3
Lymphocytes (LY)	20-50%	39.3	42.9
Monocytes (MO)	2-6%	7.2	8.6
Eosinophils (EO)	0-6%	1.6	1.6
Basophils (BA)	0-1%	0.6	0.6
Red Blood cell Count (RBC)	4.2-5.5 x 10 ⁶ /uL	4.71	4.09
Hemoglobin (HGB)	12-16 g/dL	13.0	11.6
Hematocrit (HCT)	37-47%	40.1	34.7
Platelet Count (PLT)	140-400 x 10 ³ /uL	186	197
Renal related			
BUN	8-20 mg/dL	10.0	14.0
Scr	0.6-1.2 mg/dL	0.67	0.59
Liver Function Test			
Albumin	3.4-4.8 g/dL	4.6	4.5
AST	0-35 U/L	17	18
ALT	0-35 U/L	6	9
Alkaline Phosphatase	30-120 U/L	57	64
Total Bilirubin	0.1-1.0 mg/dL	1.14	0.44
Lipid profile			
Cholesterol	50-200 mg/dL	226	210
TG	50-200 mg/dL	113	115
LDL	<130 mg/dL	140.2	133.4
HDL	>50 mg/dL	75.6	71.3
FBS	90-120 mg/dL	92	82
Urine Pregnancy Test		Negative	-
EKG		Normal	Normal
การตรวจร่างกายโดยแพทย์ พิจารณาจาก - Physical Examination - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ		ปกติ	ปกติ

ข้อมูลทั่วไป ผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครหมายเลข 9

รายการ	ค่าปกติ	ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย	หลังเข้าร่วมงานวิจัย
Blood pressure		123/71	124/73
Pulse rate		81	79
Complete blood count (CBC)			
White Blood Count (WBC)	4.5-10 x 10 ³ /uL	5.9	6.89
Neutrophils (NE)	40-70%	56.5	62.5
Lymphocytes (LY)	20-50%	34.8	27.4
Monocytes (MO)	2-6%	4.3	5.3
Eosinophils (EO)	0-6%	1.5	2.1
Basophils (BA)	0-1%	0.5	0.1
Red Blood cell Count (RBC)	4.2-5.5 x 10 ⁶ /uL	4.6	4.44
Hemoglobin (HGB)	12-16 g/dL	14.4	12.9
Hematocrit (HCT)	37-47%	41.7	41.8
Platelet Count (PLT)	140-400 x 10 ³ /uL	269	272
Renal related			
BUN	8-20 mg/dL	10	9
Scr	0.6-1.2 mg/dL	0.8	0.8
Liver Function Test			
Albumin	3.4-4.8 g/dL	4.2	1.0
AST	0-35 U/L	14	13
ALT	0-35 U/L	9	9
Alkaline Phosphatase	30-120 U/L	41	55
Total Bilirubin	0.1-1.0 mg/dL	0.78	0.39
Lipid profile			
Cholesterol	50-200 mg/dL	217	212
TG	50-200 mg/dL	87	80
LDL	<130 mg/dL	127	132
HDL	>50 mg/dL	72.6	64
FBS	90-120 mg/dL	86	84
Urine Pregnancy Test		Negative	-
EKG		Normal	Normal
การตรวจร่างกายโดยแพทย์ พิจารณาจาก - Physical Examination - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ		ปกติ	ปกติ

ข้อมูลทั่วไป ผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครหมายเลข 10

รายการ	ค่าปกติ	ก่อนเข้าร่วมงาน วิจัย	หลังเข้าร่วมงาน วิจัย
Blood pressure		124/83	124/80
Pulse rate		85	82
Complete blood count (CBC)			
White Blood Count (WBC)	4.5-10 x 10 ³ /uL	10.04	8.27
Neutrophils (NE)	40-70%	73	6.20
Lymphocytes (LY)	20-50%	15.7	27.6
Monocytes (MO)	2-6%	5.7	6.2
Eosinophils (EO)	0-6%	0.37	0.41
Basophils (BA)	0-1%	0.05	0.4
Red Blood cell Count (RBC)	4.2-5.5 x 10 ⁶ /uL	6.78	6.20
Hemoglobin (HGB)	12-16 g/dL	12.7	11.5
Hematocrit (HCT)	37-47%	43.1	38.9
Platelet Count (PLT)	140-400 x 10 ³ /uL	217	268
Renal related			
BUN	8-20 mg/dL	10	10
Scr	0.6-1.2 mg/dL	0.9	0.9
Liver Function Test			
Albumin	3.4-4.8 g/dL	4.4	4.1
AST	0-35 U/L	16	17
ALT	0-35 U/L	20	16
Alkaline Phosphatase	30-120 U/L	82	80
Total Bilirubin	0.1-1.0 mg/dL	1.12	0.62
Lipid profile			
Cholesterol	50-200 mg/dL	163	172
TG	50-200 mg/dL	69	55
LDL	<130 mg/dL	97	119
HDL	>50 mg/dL	53	42
FBS	90-120 mg/dL	86	83
Urine Pregnancy Test		-	-
EKG		Normal	Normal
การตรวจร่างกายโดยแพทย์ พิจารณาจาก - Physical Examination - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ		ปกติ	ปกติ

ภาคผนวก ช
ข้อมูลอาหารที่อาสาสมัครรับประทานในช่วงดำเนินการวิจัย (วันที่ 1-5 ของการรับประทานอาหาร PEITC ในเจดลีสโกชานา)

หมายเลขอาสาสมัคร	มื้ออาหาร	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 4	วันที่ 5
คนที่ 1	เช้า	ข้าวมันไก่ทอดผสมไก่ต้ม	ข้าวต้มหมูและกุ้ง	-	-	ข้าวสวย, ไข่เจียว, ปลากรอบ 3 รส
	อาหารว่าง	-	-	-	-	-
	กลางวัน	ข้าวไข่เจียวกุ้ง	ข้าวต้มหมู	ขนมจีบกุ้ง, ขนมปังไส้คัสตาร์ด	ข้าวราดไข่พะโล้	ก๋วยเตี่ยวคั่วไก่และปลาหมึก
	อาหารว่าง	ขนมปังไส้คัสตาร์ด	-	-	-	นม, ขนมเค้ก
	เย็น	ข้าวหมูอบ, นมเปรี้ยว	นม, ขนมปังกรอบ	ข้าวกล้อง, ไก่ย่าง, หมูหยอง, นมสด	ข้าวกล้อง, ปลาพวย่าง, ตับไก่ย่าง	บะหมี่ไก่ทะเล้า
	อาหารว่าง	กล้วยนึ่ง, มันเทศนึ่ง, ฟักทองนึ่ง	พุทราแอปเปิ้ล	-	-	พุทราแอปเปิ้ล
คนที่ 2	เช้า	ข้าวมันไก่ทอดผสมไก่ต้ม	ข้าวต้มหมูและกุ้ง	นมเปรี้ยว, ครั้วของพริกแกง	ไส้กรอก	ข้าวสวย, ไข่เจียว, ปลากรอบ 3 รส
	อาหารว่าง	-	-	-	-	-
	กลางวัน	ข้าวไข่เจียวกุ้ง	หมูย่าง, หมี่กึ่งยาว, กุ้งลวก	-	ข้าวไข่เจียว	ก๋วยเตี่ยวคั่วไก่และปลาหมึก
	อาหารว่าง	ขนมปังไส้คัสตาร์ด	-	นม	-	นม, ขนมเค้ก
	เย็น	ข้าวหมูอบ	-	ผักกาด, มะละกอ	-	บะหมี่ไก่ทะเล้า
	อาหารว่าง	-	นมเปรี้ยว	-	-	-

ภาคผนวก ซ

ข้อมูลอาหารที่อาสาสมัครรับประทานในช่วงดำเนินงานวิจัย (วันที่ 1-5 ของการรับประทาน PEITC ในเจดลีโกชานา)

หมายเลขอาสาสมัคร	มื้ออาหาร	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 4	วันที่ 5
คนที่ 3	เช้า	ข้าวมันไก่ทอดผสมไก่ต้ม	ข้าวต้มหมู	ขนมปัง, นมถั่วเหลือง	ขนมปัง, ปาท่องโก๋ กาแฟ*	ข้าวสวย, ไข่เจียว, ปลากรอบ 3 รส
	อาหารว่าง	-	-	-	-	-
	กลางวัน	ข้าวไข่เจียวกุ้ง	ข้าวเหนียว, ไก่ย่าง	ข้าวราดแกงเขียวหวานหมู	กล้วยเตี่ยวน้ำใส	กล้วยเตี่ยวคั่วไก่และปลาหมึก
	อาหารว่าง	ข้าวหมูอบ, นมเปรี้ยว	ถั่วลิสง, น้ำจืดเย็น	ถั่วลิสง	ขนมปัง	คุกกี้
	เย็น	ข้าวหมูอบ, นมเปรี้ยว	ข้าวสวย, ปลาไหลทอด	ข้าวมันไก่	ข้าวขาหมู, ปาท่องโก๋	บะหมี่ไก่ทอด
	อาหารว่าง	-	-	-	-	-
คนที่ 4	เช้า	ข้าวมันไก่ทอดผสมไก่ต้ม	ข้าวต้มหมูและกุ้ง	ข้าวกล้อง, หมูอบ	ข้าวไข่ลูกเขย, หมูทอด	ข้าวสวย, ไข่เจียว, ปลากรอบ 3 รส
	อาหารว่าง	-	ขนมครกไก่ต้ม	-	ซอศโกลแดต	-
	กลางวัน	ข้าวไข่เจียวกุ้ง	เส้นหมี่ต้มยำ	ข้าวกล้อง, น้ำพริก, แกงมะรุม, หมูอบ	ปลาชุก, ไข่พื๊ซ, ขนมปังเนยสด, น้ำบ๊วย	กล้วยเตี่ยวคั่วไก่และปลาหมึก
	อาหารว่าง	ขนมปังไส้สัสดาร์ท	ทับทิมกรอบ	-	-	สาหร่ายทอด, นม
	เย็น	ข้าวหมูอบ	ข้าวสวย, ปลาทอด, ไข่เจียว	ข้าวสวย, ปลาทอด, น้ำพริกกะปิ	ข้าวราดหมูทอด, มันฝรั่งอบ, ซุปมิโซะ	โจ๊กไก่
	อาหารว่าง	-	-	พายมะพร้าว	ไอศกรีมมะนาว	-

ภาคผนวก ช

ข้อมูลอาหารที่อาสาสมัครรับประทานในช่วงดำเนินงานวิจัย (วันที่ 1-5 ของการรับประทาน PEITC ในเจลีโกชนา)

หมายเลขอาสาสมัคร	มื้ออาหาร	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 4	วันที่ 5
คนที่ 5	เช้า	ข้าวต้มหมูและกุ้ง	ข้าวมันไก่	-	เค้กชocolate	โจ๊กไก่
	อาหารว่าง	-	-	-	-	-
	กลางวัน	บะหมี่กึ่งสุกี้ หมู และกุ้ง	ข้าวหน้าไก่ทอด, ผัดผักกวางตุ้ง, ถัวยาวขี้	ข้าวหมูทอดกระเทียม, ผัดผักบุ้ง	ข้าวไก่ทอด, ไข่ต้ม, มะละกอ	ข้าวหน้าเป็ด, หมูแดง
	อาหารว่าง	-	-	-	ส้มโอ	-
	เย็น	ข้าวปลาทอด, ไข่ดาว	บะหมี่กึ่งสุกี้ หมู และกุ้ง, ผักกวางตุ้ง, ไข่กรอบ, ซาลาเปาไส้ไข่ต้ม, น้ำแกงฮอย	ข้าวไก่ทอด, ซุปเต้าเจี้ยว, น้ำแกงฮอย	ขนมจีบหมู, ขนมปังเนยน้ำตาล, ขนมปังสังขยา, นมร้อนจืด, ไข่คนกระเทียม	ข้าวไข่เจียวกุ้งสับ, เค้กเนย, นมจืด
คนที่ 6	อาหารว่าง	-	-	-	-	-
	เช้า	ข้าวต้มหมูและกุ้ง	ข้าวมันไก่	ข้าวเหนียวหมูบั้ง	ข้าวเหนียวหมูแดงเดียว	โจ๊กไก่
	อาหารว่าง	-	น้ำแดงใจตา	-	-	-
	กลางวัน	บะหมี่กึ่งสุกี้ หมู และกุ้ง	ข้าวราดกระเพราไก่ ไข่ดาว	ข้าวผัดพริกกุ้งสด, แดงกวาง	ข้าวไก่ทอด ไข่ดาว	ข้าวหน้าเป็ด, หมูแดง
	อาหารว่าง	น้ำอัดลมโคล่า 1 ขวด	ไก่ไก่เย็น	-	เค้กชocolate, เค้กชocolate	น้ำส้มจี๊ด
เย็น	ข้าวปลาทอด, ไข่ดาว	เป็ดย่าง, ซุปเห็ด, ปลาแจ่มอย่าง, ปลาชุกน้ำ	ข้าวกระเพราไก่ ไข่ดาว	ข้าวผัดกุ้ง, ฟูอัด, กุ้งอบวุ้นเส้น	ข้าวไข่เจียวกุ้งสับ	
อาหารว่าง	-	ชอคโกแลตขาว	-	-	-	

ภาคผนวก ซ

ข้อมูลอาหารที่อาสาสมัครรับประทานในช่วงดำเนินงานวิจัย (วันที่ 1-5 ของการรับประทาน PEITC ในเจดลีโคชนา)

หมายเลขอาสาสมัคร	มื้ออาหาร	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 4	วันที่ 5
คนที่ 7	เช้า	ข้าวต้มหมูและกุ้ง	ข้าวมันไก่	ต้มปลานิล	ข้าวหมูย่าง	โจ๊กไก่
	อาหารว่าง	-	-	-	-	-
	กลางวัน	บะหมี่กึ่งสุกี้เปิด หมู และกุ้ง	น้ำตกหมู	ต้มปลานิล	น้ำตกหมู	ข้าวหน้าเป็ด, หมูแดง
	อาหารว่าง	-	-	-	-	-
	เย็น	ข้าวปลาทอด, ไข่ดาว	น้ำพริกปลาสด	ลาบปลาดุก	ต้มเนื้อหมู	ข้าวสวย, ปลาหู
	อาหารว่าง	-	-	-	-	-
	เช้า	ข้าวต้มหมูและกุ้ง	ข้าวมันไก่	ข้าวต้มหมู	ข้าวต้มหมู	โจ๊กไก่
คนที่ 8	อาหารว่าง	-	-	-	-	-
	กลางวัน	บะหมี่กึ่งสุกี้เปิด หมู และกุ้ง	ข้าวไก่ทอด	ข้าวไข่เจียว	ข้าวหมูเป็ง	ข้าวหน้าเป็ด, หมูแดง
	อาหารว่าง	-	-	-	-	-
	เย็น	ข้าวปลาทอด, ไข่ดาว	นม, ขนมปัง	นม, ขนมปัง	ส้มตำ, ขนมจีน	ข้าวไข่เจียว
	อาหารว่าง	-	-	-	-	-

ภาคผนวก ช
ข้อมูลอาหารที่อาสาสมัครรับประทานในช่วงดำเนินงานวิจัย (วันที่ 1-5 ของการรับประทาน PEITC ในเจดีย์โภชนา)

หมายเลขอาสาสมัคร	มื้ออาหาร	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 4	วันที่ 5
คนที่ 9	เช้า	-	-	-	-	-
	อาหารว่าง	-	-	-	-	-
	กลางวัน	ข้าวราดปลาแซลมอลอย่าง	ข้าวต้มหมู, แคนหมู	ข้าวผัดไก่ไม่ใส่ผัก	ก๋วยเตี๋ยวลูกชิ้นหมู ไม่ใส่ผัก	ข้าวผัดอเมริกัน
	อาหารว่าง	-	-	-	ขนมปัง	-
	เย็น	ข้าวไข่เจียวกุ้งสับ	สเต็กปลาอย่าง, ขนมปังปิ้ง, มันฝรั่งทอด	ข้าวไข่เจียว, แกงผักทองใส่หมู	ข้าวมันไก่	ข้าวไก่อบ
	อาหารว่าง	-	-	-	-	สาหร่ายดำ
	เช้า	-	-	-	-	-
	อาหารว่าง	-	-	-	-	แซนวิชทูน่า
	กลางวัน	ข้าวราดปลาแซลมอลอย่าง	ข้าวกระเพราไข่เยี่ยวม้า, ไข่ดาว	ก๋วยเตี๋ยวไก่ไม่ใส่ผัก	ก๋วยเตี๋ยวไก่ไม่ใส่ผัก	ข้าวผัดอเมริกัน
คนที่ 10	อาหารว่าง	แฮมโรล, เค้ก	-	-	ไส้กรอกทอด	-
	เย็น	ข้าวไข่เจียวกุ้งสับ	สเต็กเนื้อ, มันฝรั่งทอด, ขนมปังปิ้ง, ไส้กรอกหมู, ไข่ดาว	ข้าวไข่เจียว, แกงผักทองใส่หมู	ข้าวมันไก่	ข้าวไก่อบ
	อาหารว่าง	ราดหน้าไม่ใส่ผัก	-	-	-	สาหร่ายดำ

ภาคผนวก ฅ

ข้อมูลระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครหลังการรับประทาน PEITC ในเจดลีโกฆนาแบบ single dose

เวลาในการเจาะเลือด หลังกิน PEITC ในเจดลีโกฆนา (ชั่วโมง)	ระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาของอาสาสมัคร 10 คน (µg/L)									
	คนที่ 1	คนที่ 2	คนที่ 3	คนที่ 4	คนที่ 5	คนที่ 6	คนที่ 7	คนที่ 8	คนที่ 9	คนที่ 10
0	93.35	80.62	53.59	30.89	52.12	63.55	54.09	68.54	76.76	44.11
0.5	279.53	138.87	279.47	231.40	204.01	166.77	201.79	273.47	167.64	161.05
1	200.11	141.50	402.32	378.33	274.54	297.88	271.91	417.64	269.45	254.36
1.5	235.22	226.15	489.01	559.27	329.64	369.52	268.04	422.98	299.20	303.56
2	366.60	187.59	426.64	599.68	338.36	394.12	349.23	437.24	313.59	319.26
3	233.91	335.35	403.59	489.63	316.56	404.75	312.45	481.65	300.38	371.14
4	157.36	318.19	231.10	407.38	254.44	395.25	302.79	446.42	420.37	406.24
5	255.97	286.51	227.13	320.63	319.43	336.13	247.29	289.00	355.80	363.13
6	198.19	276.71	150.76	236.39	329.87	214.07	167.83	190.81	207.27	134.64
8	89.37	164.94	105.65	193.52	121.45	159.58	92.63	122.17	114.12	80.76
12	32.94	78.79	59.01	67.36	45.09	65.42	54.58	64.81	88.94	47.13
24	109.76	123.98	93.91	49.61	28.58	35.21	25.96	54.84	70.10	61.92

ภาคผนวก ญ

ข้อมูลระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครหลังการรับประทาน PEITC ในเจดลัโฆนาแบบ multiple dose

เวลาในการเจาะเลือด หลังกิน PEITC ในเจดลัโฆนา (ชั่วโมง)	ระดับความเข้มข้นของ PEITC ในพลาสมาของอาสาสมัคร 10 คน (µg/L)									
	คนที่ 1	คนที่ 2	คนที่ 3	คนที่ 4	คนที่ 5	คนที่ 6	คนที่ 7	คนที่ 8	คนที่ 9	คนที่ 10
0	95.71	133.47	161.49	210.40	130.45	171.51	86.96	75.13	23.77	17.01
0.5	337.39	235.56	280.06	390.16	319.79	375.10	299.53	330.34	156.05	132.22
1	458.87	385.68	477.86	602.15	445.09	405.18	555.70	502.02	369.30	306.92
1.5	524.40	370.17	586.10	735.12	580.90	408.36	631.31	621.43	346.23	359.34
2	551.59	365.51	481.41	707.78	532.72	528.68	702.54	614.85	446.50	373.32
3	525.75	422.72	402.46	578.94	582.20	544.55	528.03	532.54	487.60	406.60
4	490.15	573.07	420.20	457.73	437.33	773.90	406.90	432.53	451.15	277.55
5	337.12	577.72	320.87	353.45	426.46	705.75	272.28	424.11	297.25	209.69
6	247.15	346.26	258.60	248.24	248.20	520.88	179.88	309.12	237.41	193.45
8	125.69	303.26	154.07	199.43	121.98	214.07	111.03	164.50	137.11	146.53
12	58.75	159.24	105.55	149.21	115.27	169.81	109.54	108.76	34.04	11.63
24	118.71	73.31	125.78	170.89	88.43	117.40	43.68	86.95	67.06	63.15

ภาคผนวก ก

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจดลีโฆนาของอาสาสมัคร หลังจากรับประทาน PEITC ในเจดลีโฆนาแบบ single dose

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจดลีโฆนาของอาสาสมัคร 10 คน									
	คนที่ 1	คนที่ 2	คนที่ 3	คนที่ 4	คนที่ 5	คนที่ 6	คนที่ 7	คนที่ 8	คนที่ 9	คนที่ 10
C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	273.25	254.73	435.42	568.79	286.24	341.20	295.14	413.12	343.60	362.13
T_{max} (hr)	2.00	3.00	1.50	2.00	2.00	3.00	2.00	3.00	4.00	4.01
T_{last} (hr)	6.05	8.11	12.00	12.00	8.00	12.00	12.00	8.02	12.00	12.00
AUC_{0-last} ($\mu\text{g/L} \cdot \text{hr}$)	848.62	1304.61	1801.28	2958.82	1760.63	2032.76	1498.54	1981.01	1608.39	1756.03
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/L} \cdot \text{hr}$)	1448.73	1581.47	1812.36	3086.97	1903.66	2035.39	1499.10	2091.49	1636.44	1761.27
$T_{1/2}$ (hr)	3.97	2.28	1.42	2.44	1.43	0.98	0.80	1.43	1.60	1.21
Vd/F (L)	158.05	83.05	45.09	45.54	43.35	27.70	30.80	39.39	56.30	39.48
Vd/F (L/kg)	3.51	1.77	0.76	0.80	0.92	0.48	0.50	0.79	1.04	0.68
CL/F (L/hr)	27.61	25.29	22.07	12.96	21.01	19.65	26.68	19.13	24.44	22.71

ภาคผนวก ฎ

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โภชนาของอาสาสมัคร หลังจากรับประทาน PEITC ในเจลลี่โภชนาแบบ multiple dose

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PEITC ในเจลลี่โภชนาของอาสาสมัคร 10 คน									
	คนที่ 1	คนที่ 2	คนที่ 3	คนที่ 4	คนที่ 5	คนที่ 6	คนที่ 7	คนที่ 8	คนที่ 9	คนที่ 10
C_{max} (µg/L)	458.24	497.10	532.51	704.23	530.08	710.35	648.45	552.89	410.84	362.49
T_{max} (hr)	2.00	5.00	1.50	1.50	3.00	4.00	2.00	1.62	3.00	3.00
T_{last} (hr)	8.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	8.00	8.00
AUC_{0-last} (µg/L · hr)	2200.59	3167.91	2635.10	3738.18	2894.36	4058.44	2672.06	2941.45	1905.00	1667.93
$AUC_{0-∞}$ (µg/L · hr)	2251.92	3535.33	2846.08	4512.08	3146.54	4470.49	2916.26	3076.78	2039.68	2192.75
$T_{1/2}$ (hr)	1.10	3.24	2.81	4.53	2.77	2.69	3.05	2.33	1.55	3.55
Vd/F (L)	28.03	51.43	58.95	64.63	48.87	33.11	58.66	42.33	44.07	109.43
Vd/F (L/kg)	0.63	1.09	1.00	1.13	1.04	0.57	0.96	0.85	0.81	1.88
CL_{ss}/F (L/hr)	17.66	11.00	14.52	9.88	12.24	8.54	13.32	12.58	19.75	21.36
C_{ssav} (µg/L)	94.39	151.45	114.81	168.66	136.18	195.20	125.12	132.51	84.40	78.04
Accumulation Index	1.00	1.01	1.00	1.03	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.01

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวนฤพร สุทธิสวัสดิ์ เกิดเมื่อวันที่ 25 มิถุนายน พ.ศ.2527 ที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี สำเร็จการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิตจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดลในปี พ.ศ.2550 และเข้าทำงานในตำแหน่งเภสัชกร โรงพยาบาลสมิติเวช สุขุมวิท กรุงเทพมหานคร ในปี พ.ศ.2550-2552 หลังจากนั้นได้เข้ารับราชการในตำแหน่งเภสัชกรปฏิบัติการ ที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี สังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ตั้งแต่ปีพ.ศ.2552 จนถึงปัจจุบัน ในระหว่างรับราชการได้ลาศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2555

